Pest Management Regulatory Agency
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

Proposed Regulatory Decision Document PRDD2005-02

Imiprothrin

The active ingredient (a.i.) imiprothrin and the associated manufacturing concentrate Pralle® Manufacturing Use Product (both from Sumitomo Chemical Company Limited) as well as the manufacturing concentrate Multicide® Intermediate 2734 and the end-use product Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 (both from McLaughlin Gormley King Company) are proposed for full registration under the Pest Control Products Regulations.

The end-use product Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 is intended for domestic use to control cockroaches, ants and other household pests.

This Proposed Regulatory Decision Document provides a summary of data received and the rationale for the proposed full registration of these products. The Pest Management Regulatory Agency (PMRA) will accept written comments on this proposal up to 45 days from the date of publication of this document. Please forward all comments to Publications at the address below.

(publié aussi en français)

8 August 2005

This document is published by the Alternative Strategies and Regulatory Affairs Division, Pest Management Regulatory Agency. For further information, please contact:

Publications
Pest Management Regulatory Agency
Health Canada
2720 Riverside Drive
A.L. 6605C
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Internet: pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.pmra-arla.gc.ca
Information Service:
1 800 267-6315 or (613) 736-3799
Facsimile: (613) 736-3798

ISBN: 0-662-41193-5 (0-662-41194-3)
Catalogue number: H113-9/2005-2E (H113-9/2005-2E-PDF)

© Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada 2005

All rights reserved. No part of this information (publication or product) may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical photocopying, recording or otherwise, or stored in a retrieval system, without prior written permission of the Minister of Public Works and Government Services Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Foreword

Health Canada's PMRA has reviewed the submissions for full registration of Imiprothrin® Technical Grade and Pralle® Manufacturing Use Product (both manufactured by Sumitomo Chemical Company Limited) as well as manufacturing concentrate Multicide® Intermediate 2734 and end-use product Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 (both produced by the McLaughlin Gormley King Company) for the control of cockroaches, ants and other household pests.

The PMRA has carried out an assessment of available information in accordance with the Pest Control Products Regulations and has found it sufficient to allow a determination of the safety, merit and value of Imiprothrin® Technical Grade and Pralle® Manufacturing Use Product, Multicide® Intermediate 2734 and Multicide® Pressurized Roach Spray 27341. The Agency has concluded that the use of Imiprothrin® Technical Grade, Pralle® Manufacturing Use Product, Multicide® Intermediate 2734 and Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 in accordance with the label has merit and value consistent with the Pest Control Products Regulations and does not entail an unacceptable risk of harm. Therefore, based on the considerations outlined above, the use of Imiprothrin® Technical Grade, Pralle® Manufacturing Use Product, Multicide® Intermediate 2734 and Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 for the control of cockroaches, ants and other household pests is proposed for full registration, pursuant to the Pest Control Products Regulations.

Methods for analyzing imiprothrin in environmental media are available to research and monitoring agencies upon request to the PMRA.

Table of Contents

1.0 The Active Substance, its Properties, Uses, Proposed Classification and Labelling 1
- 1.1 Identity of the Active Substance and Preparation Containing It 1
- 1.2 Physical and Chemical Properties of the Active Substance 2

2.0 Methods of Analysis 4
- 2.1 Methods for Analysis of the Active Substance as Manufactured 4
- 2.2 Method for Formulation Analysis 4

3.0 Impact on Human and Animal Health 4
- 3.1 Effects Having Relevance to Human and Animal Health Arising from Exposure to the Active Substance or to Impurities in the Active Substance or to Their Transformation Products 4
- 3.2 Toxicology Endpoint Selection for Handler and Bystander Risk Assessment ... 7
- 3.3 Impact on Human and Animal Health Arising from Exposure to the Active Substance or to Impurities Contained in It 7
  - 3.3.1 Handler Exposure Assessment 7
  - 3.3.2 Bystanders 8
  - 3.3.3 Workers 8

4.0 Residue 8

5.0 Fate and Behaviour in the Environment 9
- 5.1 Summary of the Fate and Behaviour of Imiprothrin in the Environment 9
  - 5.1.1 Transformation 9
  - 5.1.2 Mobility 9
  - 5.1.3 Transformation products 9
- 5.2 Expected Environmental Concentrations 10

6.0 Effects on Non-target Species 10
- 6.1 Terrestrial Species 10
- 6.2 Aquatic Species 10
- 6.3 Environmental Risk Assessment 10
- 6.4 Mitigative Measures 10

7.0 Integrated Efficacy Summary 10
- 7.1 Effectiveness Against Household Pests 10
- 7.2 Integrated Pest Management and the Development of Imiprothrin Resistance .. 11

8.0 Toxic Substances Management Policy 12
8.1 Active Ingredient 12
8.2 Transformation Products 12
8.3 End-use Formulations 12
8.4 Microcontaminants 12

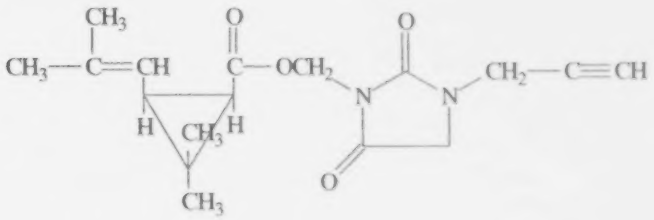
9.0 Regulatory Decision 12

List of Abbreviations 13

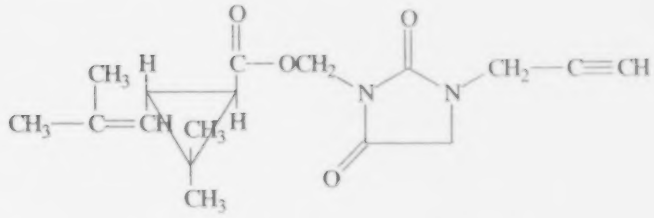
Appendix I Summary Table of the Toxicity Studies with Imiprothrin 15

1.0 The Active Substance, its Properties, Uses, Proposed Classification and Labelling

1.1 Identity of the Active Substance and Preparation Containing It

Common name	Imiprothrin
Function	Insecticide
Chemical name	
IUPAC	2,5-dioxo-3-prop-2-ynylimidazolidin-1-ylmethyl(1R)-*cis*,*trans*-2,2-dimethyl-3-(2-methylprop-1-enyl) cyclopropanecarboxylate
CAS	[2,5-dioxo-3-(2-propynyl)-1-imidazolidinyl]methyl)2,2-dimethyl-3-(2-methyl-1-propenyl) cyclopropanecarboxylate
CAS number	72963-72-5
Molecular formula	$C_{17}H_{22}N_2O_4$
Molecular weight	318.37
Structural formula	

(1R,3S)- or (1R)-cis- isomer of imiprothrin



(1R,3R)- or (1R)-trans- isomer of imiprothrin

Nominal purity of active	92.2%
Identity of relevant impurities of toxicological, environmental or other significance	The technical grade imiprothrin does not contain any impurities or microcontaminants known to be Toxic Substances Management Policy (TSMP) Track 1 substances.

1.2 Physical and Chemical Properties of the Active Substance

Technical Product: Imiprothrin® Technical Grade

Property	Result	Comments
Colour and physical state	Amber, viscous liquid	
Odour	Slightly sweet	
Melting point or range	Not applicable	
Boiling point or range	Degradation of the technical material occurs before a boiling point is reached.	
Specific gravity	1.122	
Vapour pressure at 25°C	1.86×10^{-6} Pa	Non-volatile
Henry's Law constant at 20°C	6.25×10^{-6} Pa	Non-volatile
UV or visible spectrum	No absorbance observed in the UV or visible range of spectrum	Low potential for phototransformation
Solubility (mg/L) in water at 20°C	**pH** 6.5 **mg/L** 93.5	Soluble
Solubility (g/L) in organic solvents	**Solvent** / **Solubility** *n*-octanol: soluble methanol: soluble acetonitrile: soluble acetone: soluble hexane: 6.2 g/L	
n-Octanol–water partition coefficient (log K_{ow})	**pH** 6.2–6.6 **log K_{ow}** 2.9	Potential for bioconcentration or bioaccumulation
Dissociation constant	Not applicable Compound does not dissociate	

Nominal purity of active	92.2%
Identity of relevant impurities of toxicological, environmental or other significance	The technical grade imiprothrin does not contain any impurities or microcontaminants known to be Toxic Substances Management Policy (TSMP) Track 1 substances.

1.2 Physical and Chemical Properties of the Active Substance

Technical Product: Imiprothrin® Technical Grade

Property	Result	Comments
Colour and physical state	Amber, viscous liquid	
Odour	Slightly sweet	
Melting point or range	Not applicable	
Boiling point or range	Degradation of the technical material occurs before a boiling point is reached.	
Specific gravity	1.122	
Vapour pressure at 25°C	1.86×10^{-6} Pa	Non-volatile
Henry's Law constant at 20°C	6.25×10^{-6} Pa	Non-volatile
UV or visible spectrum	No absorbance observed in the UV or visible range of spectrum	Low potential for phototransformation
Solubility (mg/L) in water at 20°C	**pH** 6.5 **mg/L** 93.5	Soluble
Solubility (g/L) in organic solvents	**Solvent** / **Solubility** *n*-octanol: soluble methanol: soluble acetonitrile: soluble acetone: soluble hexane: 6.2 g/L	
n-Octanol–water partition coefficient (log K_{ow})	**pH** 6.2–6.6 **log K_{ow}** 2.9	Potential for bioconcentration or bioaccumulation
Dissociation constant	Not applicable Compound does not dissociate	

Property	Result	Comments
Stability (temperature, metal)	Stable for 14 days at 54°C Stable when in contact with resin-coated steel and uncoated steel	

Manufacturing Concentrate: Pralle® Manufacturing Use Product

Guarantee (expressed as nominal value):

imiprothrin	50.5%

Manufacturing Concentrate: Multicide® Intermediate 2734

Guarantee (expressed as nominal value):

imiprothrin	8.0%
d-phenothrin	10.0%
N-Octyl bicycloheptene dicarboximide (MGK®264)	20.0%

End-use Product: Multicide® Pressurized Roach Spray 27341

Property	Result
Colour	Opaque white
Odour	Petroleum distillate
Physical state	Liquid
Formulation type	Pressurized spray
Guarantee (expressed as nominal values)	Imiprothrin 0.40% *d*-Phenothrin 0.50% N-Octyl bicycloheptene dicarboximide (MGK®264) 1.00%
Container material and description	Lined, metal aerosol container
Specific gravity	0.900 at 20°C
pH of 1% dispersion in water	6.7
Oxidizing or reducing action	Not an oxidizing or reducing agent
Storage stability	Chemically stable for 12 months at 37.8°C (100°F)
Explodability	Not applicable

2.0 Methods of Analysis

2.1 Methods for Analysis of the Active Substance as Manufactured

A gas chromatographic (GC) method was used for the determination of the active substance and two GC methods were used to determine the significant structurally related impurities (content ≥0.1%) in the technical product. The methods have been shown to have satisfactory specificity, linearity, precision and accuracy.

2.2 Method for Formulation Analysis

A GC method was used for the determination of active substance in the formulation. The method has been shown to have satisfactory specificity, linearity, precision and accuracy and is suitable for use as an enforcement analytical method.

Conclusion: the product chemistry data for Imiprothrin® Technical Grade, the manufacturing intermediates Pralle® Manufacturing Use Product and Multicide® Intermediate 2734 as well as the end-use product Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 are complete. The technical material was fully characterized and the specifications were supported by the analysis of seven batches for active ingredient and impurities using specific and validated methods of analysis. The technical material is not expected to contain any impurities or microcontaminants known to be TSMP Track 1 substances. The required chemical and physical properties of the technical material, intermediate products and the end-use product were determined using acceptable methods. A fully validated GC method for the determination of the active ingredient in the formulation was provided.

3.0 Impact on Human and Animal Health

3.1 Effects Having Relevance to Human and Animal Health Arising from Exposure to the Active Substance or to Impurities in the Active Substance or to Their Transformation Products

Appendix I of this document contains a summary table of the toxicity studies with imiprothrin.

Toxicokinetic studies in rats with the cis and trans isomers of imiprothrin revealed rapid absorption with excretion primarily in urine, coupled with smaller amounts excreted in feces and expired air. There was no apparent sex difference in rate and extent of absorption and excretion, although administration of the trans isomer resulted in higher blood concentrations than the cis isomer. Imiprothrin was widely and relatively evenly distributed to the tissues, with the highest proportion observed in the liver. No apparent sex differences were noted in tissue distribution or metabolite profile. Imiprothrin was extensively metabolized, with up to 11 different urinary metabolites and up to 15 different fecal metabolites detected after administration of the cis isomer. Administration

of the trans isomer resulted in the detection of 11 urinary and 12 fecal metabolites. The main metabolic reactions included cleavage of the ester linkage and dehydroxymethylation of the resultant alcohols, hydroxylation of the imidazolidine ring, dealkylation of the 2-propynyl group and oxidation at the ω-*trans*-methyl group in the isobutenyl side chain.

Imiprothrin is moderately toxic via the oral route of exposure, slightly toxic via the inhalation route and of low toxicity via the dermal route of exposure. It is non-irritating to eyes and minimally irritating to skin. Imiprothrin is considered to possess sensitization potential. Clinical signs of toxicity were observed following oral and inhalation exposure and included, but were not limited to, ataxia, irregular respiration, urinary incontinence, tiptoe gait and tremors.

Acute toxicity studies with Pralle® Manufacturing Use Product (50.5% imiprothrin) revealed low toxicity via the oral, dermal and inhalation routes of exposure. Clinical signs of toxicity following oral and inhalation exposure were similar to those reported for technical imiprothrin. Pralle® Manufacturing Use Product was non-irritating to skin and minimally irritating to eyes. Skin sensitization testing failed to elicit a positive response using the same test methods as those employed to assess the sensitization potential of the technical active ingredient.

The acute toxicity profile of Multicide® Intermediate 2734 (8% imiprothrin plus other active ingredients) indicated low toxicity via the oral, dermal and inhalation routes of exposure. Although no mortality was observed in the acute dermal study, a decrease in hind limb function was observed in the test species (rabbit). The only clinical sign of toxicity was inactivity observed in the acute inhalation study. Multicide® Intermediate 2734 was non-irritating to skin and minimally irritating to eyes. The product was considered a potential skin sensitizer.

Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 (0.4% imiprothrin) was determined to be of low acute toxicity following oral, dermal and inhalation toxicity testing. The profile of clinical signs was essentially identical to that observed for Multicide® Intermediate 2734. The product was minimally irritating to eyes and produced moderate irritation to skin. It produced a positive response following skin sensitization testing.

Repeated-dose studies were performed via the oral (rats, mice), dermal (rats) and inhalation (rats) routes of exposure. Systemic toxicity following short-term dermal dosing was limited to effects on body-weight gains. Following oral and inhalation exposure, however, the primary toxic effects were manifested as changes on red blood cell (RBC) parameters that suggested a regenerative anemia (increased reticulocyte counts, decreased RBC counts, hemoglobin [Hb] and hematocrit [Hct]). Treatment-related clinical signs of toxicity were restricted to the short-term inhalation study and were consistent with those observed following acute oral and inhalation exposure. Notable effects resulting from repeated administration of imiprothrin included changes in body weight, body-weight gain, liver, salivary gland and spleen effects (increased weights, pathology) as well as hair

loss or whisker defect (the latter finding observed in the mouse oncogenicity study). There did not appear to be any differences between the sexes or among the species in terms of sensitivity to most toxic effects. Increasing the length of dosing from short-term to chronic administration did not appear to significantly increase the toxicity of imiprothrin. A one-year study in the dog (not submitted to the PMRA, but for which an executive summary from a California Department of Pesticide Registration evaluation was made available) revealed a toxicity profile similar to that noted above as well as a comparable no observed adverse effect level (NOAEL) and lowest observed adverse effect level (LOAEL) for the primary toxic effects.

There was no evidence in the database to suggest that imiprothrin has any adverse effects on the endocrine system of mammals or that there was any increased sensitivity in the young. Imiprothrin was not teratogenic to rats or rabbits, although some developmental effects (skeletal variations) were observed at dose levels associated with maternal toxicity. Decreased pup body weight and increased incidence of variations (rib or lumbar) as well as indication of parental systemic toxicity were recorded in a multigeneration reproduction study. However, no effects on reproductive capacity of the parental animals were observed.

In genotoxicity testing, the overall weight of evidence from the battery of in vitro and in vivo tests indicated that imiprothrin is not genotoxic. However, positive results were observed in the presence of exogenous metabolic activation in an in vitro chromosomal aberration assay using Chinese hamster lung cells.

There was no demonstration of oncogenic potential in rats and mice following chronic dosing.

Several studies investigated the neurotoxicity of imiprothrin following single oral dosing in rats. Neurotoxicity findings consisted of repetitive flicking of forelimbs, decreased locomotor activity, salivation, urinary staining, tremors, convulsions and diarrhea. Although there were no treatment-related effects on brain weight or structural changes in nervous system tissue, a NOAEL for neurotoxic effects was not demonstrated. The resulting LOAELs were 100 mg/kg body weight (bw) in females and 200 mg/kg bw in males. In a subchronic neurotoxicity study, treatment-related effects such as a decrease in body weight, body-weight gain, food consumption and clinical signs were noted. The recorded clinical signs consisted of reduction in arousal, slight reduction in motor activity and reduced hindlimb grip strength. In the absence of any changes in quantitative measures in motor activities as well as any neuropathology, these clinical signs were considered to reflect generalized, systemic toxicity.

3.2 Toxicology Endpoint Selection for Handler and Bystander Risk Assessment

The end-use product, Multicide® Pressurized Roach Spray 27341, was determined to be of low acute toxicity following oral, dermal and inhalation toxicity testing, minimally irritating to eyes and moderately irritating to skin. It produced a positive response following skin sensitization testing.

As handler exposure would be intermittent, NOAELs from the 21-day dermal and 28-day inhalation studies were considered to be the most appropriate to reflect the anticipated routes and duration of exposure to handlers. In the 21-day dermal study, the primary systemic effect was decreased body weight, while in the 28-day inhalation study, clinical signs indicative of neurotoxicity were noted.

Given the time between applications (i.e., the product is not to be applied more than once per week) and the fact that imiprothrin is rapidly metabolized and excreted, it was also considered appropriate to view each application as an acute exposure. On this basis, the LOAEL of 100 mg/kg bw/day from the acute neurotoxicity study was deemed the most appropriate as the lowest effect level for clinical signs of neurotoxicity reported in this study. Further, in view of the fact that no NOAEL was established for this study, an additional uncertainty factor of three was considered appropriate in the risk assessment for this endpoint.

Postapplication exposure would be of intermediate duration and via the dermal (adults, children) and oral (children) routes. Inhalation exposure would be very low. The most appropriate endpoints for use in the postapplication risk assessment are the NOAEL of 300 mg/kg bw/day from the 21-day dermal study for the dermal route and the NOAEL of 6 mg/kg bw/day from the 90-day rat study for the oral route. In each instance, the target margin of exposure would be 100.

3.3 Impact on Human and Animal Health Arising from Exposure to the Active Substance or to Impurities Contained in It

3.3.1 Handler Exposure Assessment

Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 is a ready-to-use aerosol formulation proposed for crack and crevice application in residences. The proposed end-use formulation contains the new active ingredient imiprothrin (0.4%).

The Pesticide Handlers Exposure Database (PHED Version 1.1) was used to derive an estimate of exposure to homeowners applying Multicide® Pressurized Roach Spray 27341. The PHED subsets meet North American Free Trade Agreement criteria for PHED estimates and, therefore, provide an adequate basis for estimating handler exposure for the proposed use.

Based on the PHED output, exposure would be predominantly dermal (<1% inhalation). Exposure resulting from dermal deposition would be 0.0233 mg a.i/kg bw/day (best fit measure of central tendency). Exposure resulting from inhalation would be 0.000 137 mg a.i./kg bw/day (best fit). Total exposure (dermal deposition and inhalation), assuming equivalent absorption via the oral and dermal routes, would be 0.0231 mg a.i./kg bw/day (best fit). Based on the proposed use pattern, exposure could occur intermittently throughout the year (i.e., brief exposures, typically not more than once per week).

For the homeowner spraying Multicide® Pressurized Roach Spray 27341, route-specific MOEs for systemic toxicity endpoints were based on the following:

- the NOAEL of 5 mg/kg bw/day in the 28-day inhalation study in rats on the basis of increased incidence of clinical signs at the next dose level; and
- the NOAEL of 300 mg/kg bw/day in the 21-day dermal study in rats based on decreased body-weight gain at the next dose level.

For the dermal route, the MOE is >12 000. For the inhalation route, the MOE is 36 500. In addition, a MOE of 4300 exists for the LOAEL of 100 mg/kg bw/day in the single oral dosing neurotoxicity study. These MOEs are considered adequate.

3.3.2 Bystanders

Given the limited use pattern proposed (i.e., crack and crevice only) and the low vapour pressure of imiprothrin (i.e., 1.86×10^{-6} Pa at 25°C), inhalation exposure to occupants (including the adult applying the product) was considered to be very low. Output from the United States Environmental Protection Agency's (USEPA) Multichamber Concentration and Exposure Model supports this conclusion.

Dermal and non-dietary ingestion exposure to occupants is considered to be low following crack and crevice applications. Tier one exposure and risk assessment approaches demonstrated adequate MOEs for postapplication exposure (adults and children exposure) following crack and crevice application. To minimize postapplication exposure potential, the product must be marketed with a nozzle tip adaptor to streamline spray (e.g., straw-like device) and the directions for use must be modified to provide instruction on use of the nozzle tip adaptor.

3.3.3 Workers

Not applicable, as the product is proposed for residential use.

4.0 Residue

Not applicable.

5.0 Fate and Behaviour in the Environment

5.1 Summary of the Fate and Behaviour of Imiprothrin in the Environment

5.1.1 Transformation

Imiprothrin was found to be stable with respect to hydrolysis at pH 5. The dissipation time 50% (DT_{50}) of imiprothrin was 58.6 days at pH 7 and 17.9 hours at pH 9. The hydrolysis of imiprothrin was base-catalysed. The major positively identified transformation product was N-carbamoyl-N-propargylglycine; it came from a study using imiprothrin labelled in the imidazolidine ring. No hydrolysis studies were submitted using imiprothrin labelled on the cyclopropanecarboxylic moiety of the molecule. However, published papers were submitted clearly showing that this moiety produces the hydrolytic product 2,2-dimethyl-3-(2-methylprop-1-enyl) cyclopropanecarboxilic acid (CRA) that accounts for over 70% of the applied radioactivity and shows no indications of transformation after 30 days. These results indicate that imiprothrin would be persistent in water at pH 5, but would not be persistent at levels greater than pH 7.

Biotransformation rates in soils and aquatic systems were not measured because the use pattern is limited to indoor use.

5.1.2 Mobility

Values of the Freundlich adsorption coefficient (K_d) and the organic carbon adsorption coefficient (K_{oc}) were not measured because the use pattern is limited to indoor use. Imiprothrin is soluble in water and non-volatile. The solubility, volatility and hydrolysis rates of imiprothrin indicate that this chemical may have the potential to leach into groundwater or to run off into surface water if released into the environment.

5.1.3 Transformation products

The major positively identified transformation product in the hydrolysis study was CPG (N-carbamoyl-N-propargylglycine) (24.26% of total recovery at pH 7 on day 30; 87.28% of total recovery at pH 9 at hour 122.66); PGH (1-propargylimidazolidine-2,4-dione) (1.81% of total recovery at pH 7 on day 30; 4.26% of total recovery at pH 9 at hour 122.66) was a minor transformation product. There was also an unidentified peak observed (1.67% of total recovery at pH 7 on day 30; 5.07% of total recovery at pH 9 at hour 122.66). Submitted literature also indicates that CRA (2,2-dimethyl-3-(2-methylprop-1-enyl) cyclopropanecarboxilic acid) will probably be the major transformation product from the cyclopropanecarboxylic moiety. The total CO_2 and volatile compounds were not determined.

5.2 Expected Environmental Concentrations

Expected environmental concentrations in soil and water as well as on vegetation were not calculated.

6.0 Effects on Non-target Species

6.1 Terrestrial Species

No data were required.

6.2 Aquatic Species

No data were required.

6.3 Environmental Risk Assessment

Imiprothrin is soluble in water and non-volatile. Hydrolysis is not expected to be a route of transformation in acidic and neutral waters, but will be a route of transformation in alkaline waters. Biotransformation rates and values of K_d and K_{oc} were not measured because the use pattern is limited to indoor use. Although the solubility, volatility and hydrolysis rates of the compound indicate that this chemical may have the potential to leach into groundwater or to run off into surface water if released into the environment, this risk could not be quantified. The log K_{ow} for imiprothrin was reported as 2.9, indicating that imiprothrin has the potential to bioconcentrate or bioaccumulate.

6.4 Mitigative Measures

Extreme caution is advised to ensure that products containing imiprothrin are disposed of in accordance with the label recommendations.

7.0 Integrated Efficacy Summary

7.1 Effectiveness Against Household Pests

Laboratory studies assessing the efficacy of imiprothrin against cockroaches as well as the efficacy of Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 (0.4% imiprothrin, 0.5% *d*-phenothrin, and 1.0% N-octyl bicycloheptene dicarboximide) against various household pests has been reviewed in support of the application from McLaughlin Gormley King Company, Minnesota, to register Multicide® Pressurized Roach Spray 27341.

The imiprothrin laboratory trial demonstrated that a 0.4% imiprothrin product, applied as an aerosol at a rate of 180 mg a.i./m^2, resulted in a 40% mortality of German cockroaches after 48 h, confirming that imiprothrin has insecticidal properties and can be recognized

as an active ingredient. In addition, the 0.4% imiprothrin aerosol application provided fast knock-down (100% in <40 s) of German cockroaches, whether by itself, in combination with 1% N-octyl bicycloheptene dicarboximide (MGK®264) or as a component of Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 (i.e., with 0.5% *d*-phenothrin in addition to imiprothrin and MGK®264).

Laboratory studies on the efficacy of Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 in controlling cockroaches, black carpenter ants, house crickets, sowbugs, spiders, brown dog ticks and stored product pests (i.e., sawtoothed grain beetle, confused flour beetle, rice weevil) have been reviewed. Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 was found to provide acceptable control (>95%) of the German cockroach at application levels of 899 mg a.i./m^2 (189 mg imiprothrin/m^2) or more. Acceptable control of American and Oriental cockroaches (100 and 88% mortality, respectively) was evident when the product was applied at a rate of approximately 3000 mg a.i./m^2 (626–638 mg imiprothrin/m^2). Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 also provided adequate control (88–100%) of black carpenter ants, house crickets, sowbugs, spiders, brown dog ticks and stored product pests when applied at rates of 277–2371 mg a.i./m^2 (58–500 mg a.i./m^2). Where 100% mortality occurred, minimum effective rates were not determined.

On the basis of these data, the registration of Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 can be supported as per label directions, i.e., that the product is to be applied at a rate of 5 seconds per linear metre from a height of 15 cm. For crack and crevice treatments, this results in an application rate of approximately 3498 mg a.i./m^2 (733 mg imiprothrin, 910 mg *d*-phenothrin and 1855 mg N-octyl bicycloheptene dicarboximide) in the 3-cm portion of the total band width (i.e., 8 cm) where the spray is concentrated.

7.2 Integrated Pest Management and the Development of Imiprothrin Resistance

The use of Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 would not be incompatible with current pest management practices. The registration of this product would add another synthetic pyrethroid and synergist combination formulation to the domestic class market.

Imiprothrin is a new active ingredient, and its potential to induce resistance in the arthropods listed on the proposed draft label is not yet known. However, because its mode of action is equivalent to the other synthetic pyrethroids currently registered for this domestic class, the premise treatment use is not seen as having the potential to contribute to any resistance management strategy.

8.0 Toxic Substances Management Policy

8.1 Active Ingredient

During the review of imiprothrin, the PMRA has considered the implications of the federal TSMP and its Regulatory Directive DIR99-03 and has concluded that the log K_{ow} of imiprothrin is 2.9, which is below the TSMP Track 1 cut-off criterion of ≥5.0. On this basis, the PMRA concluded that imiprothrin does not meet TSMP Track 1 criteria.

8.2 Transformation Products

Insufficient data were submitted to determine whether the transformation products of imiprothrin meet the TSMP Track 1 criteria. However, imiprothrin is intended for indoor use only; therefore, it will have minimal environmental impact.

8.3 End-use Formulations

The formulated products do not contain any formulants that are known to be TSMP Track 1 substances. It is noted, however, that one end-use product (Multicide® Pressurized Roach Spray 27341) contains petroleum distillate (CAS no. 64742-47-8) as a solvent. This compound is a USEPA List 2 inert compound. Compounds on this list are potential toxins and are slated for high priority testing in the United States.

8.4 Microcontaminants

Imiprothrin® Technical Grade does not contain any impurities of toxicological concern or any TSMP Track 1 microcontaminants.

9.0 Regulatory Decision

Imiprothrin® Technical Grade, Pralle® Manufacturing Use Product, Multicide® Intermediate 2734 and Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 can be granted full registrations.

List of Abbreviations

a.i.	active ingredient
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
bw	body weight
CAS	Chemical Abstracts Service
d	day
DT_{50}	dissipation time 50%
F_1	first filial generation
F_2	second filial generation
FOB	functional observation battery
GC	gas chromatography
GGT	gamma glutamyl transferase
h	hour
Hb	hemoglobin
Hct	hematocrit
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
K_d	Freundlich adsorption coefficient
K_{oc}	organic carbon adsorption coefficient
K_{ow}	*n*-octanol–water partition coefficient
LC_{50}	lethal concentration 50%
LD_{50}	lethal dose 50%
LOAEL	lowest observed adverse effect level
MAS	maximum average score
MCCEM	Multichamber Concentration and Exposure Model
MCH	mean cell hemoglobin
MCV	mean cell volume
MIS	maximum irritation score
NOAEL	no observed adverse effect level
NZW	New Zealand white
P_1	parental generation
Pa	Pascal(s)
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
PMRA	Pest Management Regulatory Agency
ppm	parts per million
RBC	red blood cells
TSMP	Toxic Substances Management Policy
USEPA	United States Environmental Protection Agency

Appendix I Summary Table of the Toxicity Studies with Imiprothrin

Metabolism
Rate and extent of absorption and excretion: rapidly absorbed, peak blood levels reached within 1–9 h of dosing, blood levels remained high until approximately 12 h, followed by rapid elimination. Biological half-lives of elimination ranged from 6 to 12 h. No apparent sex difference; however, administration of the trans isomer resulted in higher blood concentrations than the cis isomer. Rapidly excreted, approximately 78–85% of the cis isomer excreted in the urine and 4–15% in the feces within 24 h, approximately 1–3% of the administered dose was excreted in expired air. Approximately 90–93% of the trans isomer was excreted in the urine within 24 h, with 4–7% in the feces and 0.3–0.6% in expired air. Distribution and target organ(s): after oral administration of either isomer, imiprothrin was widely and relatively evenly distributed to the tissues. Peak tissue concentrations were reached within 3 h after administration of the low dose and within 6 h after administration of the high dose. The highest proportions were observed in liver, while skin and hair, blood, blood cells, bone and kidney were also relatively high. After seven days, tissue residues were all very low. The rate of elimination from the tissues was slower following administration of the cis isomer. There were no apparent sex differences observed. Metabolites: parent S-41311 was not detected in blood or urine, and only small quantities were detected in feces. Up to 11 different urinary metabolites and 15 different fecal metabolites were detected after administration of the cis isomer. Up to 11 different urinary metabolites and 12 different fecal metabolites were detected after administration of the trans isomer. The main metabolic reactions included cleavage of the ester linkage and dehydroxymethylation of the resultant alcohols, hydroxylation of the imidazolidine ring, dealkylation of the 2-propynyl group and oxidation at the ω-*trans*-methyl group in the isobutenyl side chain.

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
Acute Studies: Technical Product (95.3% a.i.)			
Oral	Rats, Crj:CD 0, 500, 700 (females only), 1000, 1400, 2000, 2800 or 4000 (males only) mg/kg	Lethal dose 50% (LD_{50}): 900 mg/kg (females), 1800 mg/kg (males)	Moderately toxic, mortalities at ≥ 700 mg/kg in females and ≥ 1000 mg/kg in males; all deaths within 0.5–1 h post-dosing, clinical signs observed at these dose levels in both sexes included decreased spontaneous activity, prone position, lateral position, tremor, ataxic gait, irregular respiration, urinary incontinence and stained fur
Dermal	Rats, Crj:CD 2000 mg/kg	LD_{50} > 2000 mg/kg	Low toxicity, no mortality, no adverse clinical signs and no effect on body weight

Appendix I Summary Table of the Toxicity Studies with Imiprothrin

Metabolism

Rate and extent of absorption and excretion: rapidly absorbed, peak blood levels reached within 1–9 h of dosing, blood levels remained high until approximately 12 h, followed by rapid elimination. Biological half-lives of elimination ranged from 6 to 12 h. No apparent sex difference; however, administration of the trans isomer resulted in higher blood concentrations than the cis isomer. Rapidly excreted, approximately 78–85% of the cis isomer excreted in the urine and 4–15% in the feces within 24 h, approximately 1–3% of the administered dose was excreted in expired air. Approximately 90–93% of the trans isomer was excreted in the urine within 24 h, with 4–7% in the feces and 0.3–0.6% in expired air.

Distribution and target organ(s): after oral administration of either isomer, imiprothrin was widely and relatively evenly distributed to the tissues. Peak tissue concentrations were reached within 3 h after administration of the low dose and within 6 h after administration of the high dose. The highest proportions were observed in liver, while skin and hair, blood, blood cells, bone and kidney were also relatively high. After seven days, tissue residues were all very low. The rate of elimination from the tissues was slower following administration of the cis isomer. There were no apparent sex differences observed.

Metabolites: parent S-41311 was not detected in blood or urine, and only small quantities were detected in feces. Up to 11 different urinary metabolites and 15 different fecal metabolites were detected after administration of the cis isomer. Up to 11 different urinary metabolites and 12 different fecal metabolites were detected after administration of the trans isomer. The main metabolic reactions included cleavage of the ester linkage and dehydroxymethylation of the resultant alcohols, hydroxylation of the imidazolidine ring, dealkylation of the 2-propynyl group and oxidation at the *ω-trans*-methyl group in the isobutenyl side chain.

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
Acute Studies: Technical Product (95.3% a.i.)			
Oral	Rats, Crj:CD 0, 500, 700 (females only), 1000, 1400, 2000, 2800 or 4000 (males only) mg/kg	Lethal dose 50% (LD_{50}): 900 mg/kg (females), 1800 mg/kg (males)	Moderately toxic, mortalities at >700 mg/kg in females and >1000 mg/kg in males; all deaths within 0.5–1 h post-dosing; clinical signs observed at these dose levels in both sexes included decreased spontaneous activity, prone position, lateral position, tremor, ataxic gait, irregular respiration, urinary incontinence and stained fur
Dermal	Rats, Crj:CD 2000 mg/kg	LD_{50} > 2000 mg/kg	Low toxicity, no mortality, no adverse clinical signs and no effect on body weight

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 0.418 or 1.20 mg/L (actual)	Lethal concentration 50% (LC_{50}) > 1.20 mg/L	Slightly toxic, no mortality; clinical signs in both sexes included irregular respiration, tiptoe gait, urinary incontinence and rough coat at ≥0.418 mg/L noted at 1 h post-exposure; additional signs noted at 1.20 mg/L in males and females included hypersensitivity, ataxic gait and hair loss; these signs absent by day 9 with the exception of hair loss, which improved after day 13; body-weight gain lower in males at 0.418 mg/L on day 3 and at 1.20 mg/L on day 7; although no mortality, testing performed to 1.20 mg/L only; hence, the product classified as slightly toxic
Eye irritation	Rabbits, New Zealand White (NZW) 0.1 mL	Maximum average score (MAS): 0.56 Maximum irritation score (MIS): 3.7 (1 h)	Minimally irritating, slight redness and very slight chemosis of the conjunctiva were observed at 1 h; all signs of irritation absent at 48 h
Skin irritation	Rabbits, NZW 0.5 mL	MAS: 0 MIS: 0	Non-irritating, no signs of irritation in any of the animals tested
Skin sensitization (maximization test)	Guinea pigs, Hartley (males only)	Potential dermal sensitizer	"Mild" sensitizer, very slight erythema observed in 3 of 20 sensitized animals, with moderate to severe erythema in positive controls and no reactions in non-sensitized groups
Skin sensitization (Buehler method)	Guinea pigs, Hartley (males only)	Non-sensitizing	Non-sensitizing, no evidence of sensitization
Acute Studies: Pralle® Manufacturing Use Product (50.5% a.i.)			
Oral	Rats, Crj:CD (SD) 1000, 2000, 2600 (females only), 3200, 4000, 5000 (males only) mg/kg	LD_{50}: 2400 mg/kg (females), 4500 mg/kg (males)	Low toxicity, deaths at ≥2000 mg/kg in females and ≥4000 mg/kg in males within 24 h of dosing; clinical signs in both sexes at ≥2000 mg/kg included decrease in spontaneous activity, tremor, clonic convulsion, ataxic gait, prone position, lateral position, irregular respiration, urinary incontinence and blotted fur; body-weight gain transiently affected in both sexes at ≥2000 mg/kg from day 1 to day 5
Dermal	Rats, Crj:CD 2000 mg/kg	LD_{50} > 2000 mg/kg	Low toxicity, no mortality and no clinical signs and no effect on body weight

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 2.81, 3.62 or 4.43 mg/L	LC_{50} > 2.81 mg/L	Low toxicity, mortality at all dose levels within 24 h of dosing; clinical signs noted in both sexes within 0.5 h after initiation of exposure included ataxic gait, tiptoe gait and ocular discharge; hypersensitivity and tremor also noted at 3.62 mg/L; all signs absent by day 7; body-weight gain transiently affected in both sexes at ≥2.81 mg/L
Eye irritation	Rabbits, NZW 0.1 mL	MAS: 0 MIS: 1.3 (1 h)	Minimally irritating, slight redness and very slight chemosis of the conjunctiva observed at 1 h; all signs of irritation absent at 24 h
Skin irritation	Rabbits, NZW 0.5 mL	MAS: 0 MIS: 0	Non-irritating, no signs of irritation in any of the animals tested
Skin sensitization (maximization test)	Guinea pigs, Hartley (males only)	Non-sensitizing	Non-sensitizing, no evidence of sensitization
Skin sensitization (Buehler test)	Guinea pigs, Hartley (males only)	Non-sensitizing	Non-sensitizing, no evidence of sensitization
Acute Studies: Multicide® Intermediate 2734 (8% a.i. plus other active ingredients)			
Oral	Rats, CrL:CD (SD) BR 5000 mg/kg	LD_{50} > 5000 mg/kg	Low toxicity, no mortality and no clinical signs and no effect on body weight
Dermal	Rabbits, Hra:(NZW)SPF 2000 mg/kg	LD_{50} > 2000 mg/kg	Low toxicity, no mortality and no effect on body weight; decrease in hind limb function to day 2; signs of dermal irritation observed to day 14 included erythema, edema, atonia and desquamation
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 2.69 mg/L	LC_{50} > 2.69 mg/L	Low toxicity, no mortality and no effect on body weight; inactivity of animals throughout exposure period
Eye irritation	Rabbits, NZW 0.1 mL	MAS: 1.3 MIS: 8.3 (1 h)	Minimally irritating, redness, chemosis and discharge of the conjunctiva observed at 1 h; all signs of irritation absent at 72 h
Skin irritation	Rabbits, NZW 0.5 mL	MAS: 0 MIS: 0	Non-irritating, no signs of irritation in any of the animals tested

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 0.418 or 1.20 mg/L (actual)	Lethal concentration 50% (LC_{50}) > 1.20 mg/L	Slightly toxic, no mortality; clinical signs in both sexes included irregular respiration, tiptoe gait, urinary incontinence and rough coat at ≥0.418 mg/L noted at 1 h post-exposure; additional signs noted at 1.20 mg/L in males and females included hypersensitivity, ataxic gait and hair loss; these signs absent by day 9 with the exception of hair loss, which improved after day 13; body-weight gain lower in males at 0.418 mg/L on day 3 and at 1.20 mg/L on day 7; although no mortality, testing performed to 1.20 mg/L only; hence, the product classified as slightly toxic
Eye irritation	Rabbits, New Zealand White (NZW) 0.1 mL	Maximum average score (MAS): 0.56 Maximum irritation score (MIS): 3.7 (1 h)	Minimally irritating, slight redness and very slight chemosis of the conjunctiva were observed at 1 h; all signs of irritation absent at 48 h
Skin irritation	Rabbits, NZW 0.5 mL	MAS: 0 MIS: 0	Non-irritating, no signs of irritation in any of the animals tested
Skin sensitization (maximization test)	Guinea pigs, Hartley (males only)	Potential dermal sensitizer	"Mild" sensitizer, very slight erythema observed in 3 of 20 sensitized animals, with moderate to severe erythema in positive controls and no reactions in non-sensitized groups
Skin sensitization (Buehler method)	Guinea pigs, Hartley (males only)	Non-sensitizing	Non-sensitizing, no evidence of sensitization
Acute Studies: Pralle® Manufacturing Use Product (50.5% a.i.)			
Oral	Rats, Crj:CD (SD) 1000, 2000, 2600 (females only), 3200, 4000, 5000 (males only) mg/kg	LD_{50}: 2400 mg/kg (females), 4500 mg/kg (males)	Low toxicity, deaths at ≥2000 mg/kg in females and ≥4000 mg/kg in males within 24 h of dosing; clinical signs in both sexes at ≥2000 mg/kg included decrease in spontaneous activity, tremor, clonic convulsion, ataxic gait, prone position, lateral position, irregular respiration, urinary incontinence and blotted fur; body-weight gain transiently affected in both sexes at ≥2000 mg/kg from day 1 to day 5
Dermal	Rats, Crj:CD 2000 mg/kg	LD_{50} > 2000 mg/kg	Low toxicity, no mortality and no clinical signs and no effect on body weight

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 2.81, 3.62 or 4.43 mg/L	LC_{50} > 2.81 mg/L	Low toxicity, mortality at all dose levels within 24 h of dosing; clinical signs noted in both sexes within 0.5 h after initiation of exposure included ataxic gait, tiptoe gait and ocular discharge; hypersensitivity and tremor also noted at 3.62 mg/L; all signs absent by day 7; body-weight gain transiently affected in both sexes at ≥2.81 mg/L
Eye irritation	Rabbits, NZW 0.1 mL	MAS: 0 MIS: 1.3 (1 h)	Minimally irritating, slight redness and very slight chemosis of the conjunctiva observed at 1 h; all signs of irritation absent at 24 h
Skin irritation	Rabbits, NZW 0.5 mL	MAS: 0 MIS: 0	Non-irritating, no signs of irritation in any of the animals tested
Skin sensitization (maximization test)	Guinea pigs, Hartley (males only)	Non-sensitizing	Non-sensitizing, no evidence of sensitization
Skin sensitization (Buehler test)	Guinea pigs, Hartley (males only)	Non-sensitizing	Non-sensitizing, no evidence of sensitization
Acute Studies: Multicide® Intermediate 2734 (8% a.i. plus other active ingredients)			
Oral	Rats, CrL:CD (SD) BR 5000 mg/kg	LD_{50} > 5000 mg/kg	Low toxicity, no mortality and no clinical signs and no effect on body weight
Dermal	Rabbits, Hra:(NZW)SPF 2000 mg/kg	LD_{50} > 2000 mg/kg	Low toxicity, no mortality and no effect on body weight; decrease in hind limb function to day 2; signs of dermal irritation observed to day 14 included erythema, edema, atonia and desquamation
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 2.69 mg/L	LC_{50} > 2.69 mg/L	Low toxicity, no mortality and no effect on body weight; inactivity of animals throughout exposure period
Eye irritation	Rabbits, NZW 0.1 mL	MAS: 1.3 MIS: 8.3 (1 h)	Minimally irritating, redness, chemosis and discharge of the conjunctiva observed at 1 h; all signs of irritation absent at 72 h
Skin irritation	Rabbits, NZW 0.5 mL	MAS: 0 MIS: 0	Non-irritating, no signs of irritation in any of the animals tested

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
Skin sensitization (Buehler test)	Guinea pigs, Crl:(HA)BR (males only)	Potential dermal sensitizer	Sensitizer, faint to strong erythema reactions following challenge
Acute Studies: Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 (0.4% a.i.)			
Oral	Rats, CrL:CD (SD) BR 5000 mg/kg	LD_{50} > 5000 mg/kg	Low toxicity, no mortality and no clinical signs and no effect on body weight
Dermal	Rabbits, Hra: (NZW) SPF 2000 mg/kg	LD_{50} > 2000 mg/kg	Low toxicity, no mortality and no effect on body weight; decrease in hind limb function to day 2; signs of dermal irritation observed to day 14 included erythema, edema, atonia, desquamation, coriaceousness and fissuring
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 3.82 mg/L	LC_{50} > 3.82 mg/L	Low toxicity, no mortality and no effect on body weight; inactivity of animals throughout exposure period
Eye irritation	Rabbits, NZW One-second spray	MAS: 1.8 MIS: 5.7 (1h)	Minimally irritating, redness, chemosis and discharge of the conjunctiva were observed at 1 h, all signs of irritation absent at 72 h
Skin irritation	Rabbits, NZW 0.5 mL	MAS: 3.8 MIS: 4.5	Moderately irritating, blanching and fissuring observed in all animals, erythema and edema observed from day 1 to day 7, all signs of irritation absent at day 14
Skin sensitization (Buehler test)	Guinea pigs, Crl:(HA)BR (males only)	Potential dermal sensitizer	Sensitizer, very faint to moderate erythema reactions following challenge
Short-term Toxicity			
21-day dermal	Rats, Sprague–Dawley 5/sex/dose at 0, 100, 300 or 1000 mg/kg bw/day in corn oil	Systemic NOAEL: 300 mg/kg/ bw/day LOAEL: 1000 mg/kg bw/day Dermal effects NOAEL: 1000 mg/kg bw/day (males and females)	**Systemic:** decrease in body-weight gain at 1000 mg/kg bw/day **Dermal effects:** slight increases in the incidence and severity of acanthosis and hyperkeratosis of the skin at 1000 mg/kg bw/day in both sexes, but not considered adverse

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
Skin sensitization (Buehler test)	Guinea pigs, Crl:(HA)BR (males only)	Potential dermal sensitizer	Sensitizer, faint to strong erythema reactions following challenge
Acute Studies: Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 (0.4% a.i.)			
Oral	Rats, CrL:CD (SD) BR 5000 mg/kg	LD_{50} > 5000 mg/kg	Low toxicity, no mortality and no clinical signs and no effect on body weight
Dermal	Rabbits, Hra: (NZW) SPF 2000 mg/kg	LD_{50} > 2000 mg/kg	Low toxicity, no mortality and no effect on body weight; decrease in hind limb function to day 2; signs of dermal irritation observed to day 14 included erythema, edema, atonia, desquamation, coriaceousness and fissuring
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 3.82 mg/L	LC_{50} > 3.82 mg/L	Low toxicity, no mortality and no effect on body weight; inactivity of animals throughout exposure period
Eye irritation	Rabbits, NZW One-second spray	MAS: 1.8 MIS: 5.7 (1h)	Minimally irritating, redness, chemosis and discharge of the conjunctiva were observed at 1 h, all signs of irritation absent at 72 h
Skin irritation	Rabbits, NZW 0.5 mL	MAS: 3.8 MIS: 4.5	Moderately irritating, blanching and fissuring observed in all animals, erythema and edema observed from day 1 to day 7, all signs of irritation absent at day 14
Skin sensitization (Buehler test)	Guinea pigs, Crl:(HA)BR (males only)	Potential dermal sensitizer	Sensitizer, very faint to moderate erythema reactions following challenge
Short-term Toxicity			
21-day dermal	Rats, Sprague–Dawley 5/sex/dose at 0, 100, 300 or 1000 mg/kg bw/day in corn oil	Systemic NOAEL: 300 mg/kg/ bw/day LOAEL: 1000 mg/kg bw/day Dermal effects NOAEL: 1000 mg/kg bw/day (males and females)	**Systemic:** decrease in body-weight gain at 1000 mg/kg bw/day **Dermal effects:** slight increases in the incidence and severity of acanthosis and hyperkeratosis of the skin at 1000 mg/kg bw/day in both sexes, but not considered adverse

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
28-day inhalation	Rats, Sprague–Dawley 10/sex/dose at 0, 0.0024, 0.022 or 0.186 mg/L in corn oil 4 h/day continuously for 28 days (male) or 29 days (female)	NOAEL: 0.022 mg/L (males and females) (5.0 mg/kg bw/day males; 6.0 mg/kg bw/day females) LOAEL: 0.186 mg/L (males and females) (approximately 50 mg/kg bw)	**0.186 mg/L:** increase in the incidence of clinical signs including irregular respiration, reduced spontaneous activity, salivation, tiptoe gait, nasal discharge and urinary incontinence (in both sexes), jumping, hyperactivity and tremor (in females); majority of clinical signs observed beginning day 1 during the 4-h exposure; decreased body-weight gain in males and in females, increased reticulocyte count and decreased Hb and Hct (in both sexes), decreased mean cell volume (MCV) and mean cell hemoglobin (MCH) (in males), decreased erythrocyte count (in females), increased relative liver weights, dark liver, increased absolute and relative salivary gland weights and hyperplasia of acinous cells of salivary glands (in both sexes)
90-day dietary	Rats, Crj:CD (SD) 12/sex/dose at 0, 100, 3000, 6000 or 10 000 ppm (0, 5.9, 179, 350 or 611 mg/kg bw/day males; 0, 6.7, 197, 399 or 657 mg/kg bw/day females)	NOAEL: 100 ppm (5.9 mg/kg bw/day males; 6.7 mg/kg bw/day females) LOAEL: 3000 ppm (179 mg/kg bw/day males; 197 mg/kg bw/day females)	**3000 ppm and above:** decreased body-weight gain and food consumption, decreased Hb and Hct (both sexes); increased α_2-globulin, cholesterol, phospholipids, decreased triglycerides (males); increased reticulocytes (females) **6000 ppm and above:** increased albumin, total protein, leucocytes, lymphocytes and basophils, extended prothrombin time and activated thromboplastin time (males) **10 000 ppm:** decreased γ-globulin and increased reticulocytes and neutrophils (males); decreased RBC, increased hepatocellular hypertrophy and eosinophilic hepatocytes (both sexes)

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
90-day dietary	Mice, Crj:CD-1 12/sex/dose at 0, 1000, 3000, 5000 or 7000 ppm (0, 130, 371, 643 or 884 mg/kg bw/day males; 0, 150, 435, 803 or 1239 mg/kg bw/day females)	NOAEL not determined LOAEL: 1000 ppm (130 mg/kg bw/day males; 150 mg/kg bw/day females)	**1000 ppm and above:** decreased erythrocyte counts (males), increased reticulocyte counts (males), increased absolute and relative liver weights (males and females) **3000 ppm and above:** decreased erythrocyte counts (females), decreased Hb concentration and Hct (males and females) **5000 ppm and above:** increased absolute and relative spleen weights (males), decreased absolute ovary weight **7000 ppm:** increased reticulocyte counts (females), slight increase in leukocyte and lymphocyte counts (males), slight hepatocellular hypertrophy (males), increased extramedullary hematopoesis in the spleen (males and females)
Chronic Toxicity and Oncogenicity			
104-week feeding	Rats, Crj:CD (SD) 50/sex/dose at 0, 50, 250, 2500 or 5000 ppm (0, 1.8, 8.7, 90 or 180 mg/kg bw/day males; 0, 2.2, 10.7, 109 or 219 mg/kg bw/day females) Satellite group (14 rats/sex/group) for interim sacrifice at 52 weeks	Chronic toxicity NOAEL: 250 ppm (8.7 mg/kg bw/day males; 10.7 mg/kg bw/day females) LOAEL: 2500 ppm (90 mg/kg bw/day males; 109 mg/kg bw/day females)	**Non-neoplastic** **2500 ppm and above:** altered hematology (decreased Hct, MCV, MCH), increased liver enzyme parameters (ALT, AST, GGT) in males at 5000 ppm, increased liver and salivary gland weights, enlargement of the liver in males at 2500 ppm and both sexes at 5000 ppm, enlargement of the salivary gland observed in males only at 5000 ppm, increased incidence of acinar cell hypertrophy in the submandibular salivary gland in both sexes, increased incidence of hemosiderosis of the spleen in females at 2500 and 5000 ppm at week 52, much reduced by week 104, increased incidence of foci of cellular alteration in liver and bile duct hyperplasia in females at ≥2500 ppm **Oncogenicity** No oncogenic potential identified for rats at the highest dose in the study

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
90-day dietary	Mice, Crj:CD-1 12/sex/dose at 0, 1000, 3000, 5000 or 7000 ppm (0, 130, 371, 643 or 884 mg/kg bw/day males; 0, 150, 435, 803 or 1239 mg/kg bw/day females)	NOAEL not determined LOAEL: 1000 ppm (130 mg/kg bw/day males; 150 mg/kg bw/day females)	**1000 ppm and above:** decreased erythrocyte counts (males), increased reticulocyte counts (males), increased absolute and relative liver weights (males and females) **3000 ppm and above:** decreased erythrocyte counts (females), decreased Hb concentration and Hct (males and females) **5000 ppm and above:** increased absolute and relative spleen weights (males), decreased absolute ovary weight **7000 ppm:** increased reticulocyte counts (females), slight increase in leukocyte and lymphocyte counts (males), slight hepatocellular hypertrophy (males), increased extramedullary hematopoesis in the spleen (males and females)
Chronic Toxicity and Oncogenicity			
104-week feeding	Rats, Crj:CD (SD) 50/sex/dose at 0, 50, 250, 2500 or 5000 ppm (0, 1.8, 8.7, 90 or 180 mg/kg bw/day males; 0, 2.2, 10.7, 109 or 219 mg/kg bw/day females) Satellite group (14 rats/sex/group) for interim sacrifice at 52 weeks	Chronic toxicity NOAEL: 250 ppm (8.7 mg/kg bw/day males; 10.7 mg/kg bw/day females) LOAEL: 2500 ppm (90 mg/kg bw/day males; 109 mg/kg bw/day females)	**Non-neoplastic** **2500 ppm and above:** altered hematology (decreased Hct, MCV, MCH), increased liver enzyme parameters (ALT, AST, GGT) in males at 5000 ppm, increased liver and salivary gland weights, enlargement of the liver in males at 2500 ppm and both sexes at 5000 ppm, enlargement of the salivary gland observed in males only at 5000 ppm, increased incidence of acinar cell hypertrophy in the submandibular salivary gland in both sexes, increased incidence of hemosiderosis of the spleen in females at 2500 and 5000 ppm at week 52, much reduced by week 104, increased incidence of foci of cellular alteration in liver and bile duct hyperplasia in females at ≥2500 ppm **Oncogenicity** No oncogenic potential identified for rats at the highest dose in the study

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
78-week feeding	Mice, Crj:CD-1 51/sex/dose at 0, 100, 3500 or 7000 ppm (0, 10, 354 or 702 mg/kg bw/day males; 0, 12, 409 or 814 mg/kg bw/day females) An extra 15/sex/group at 52 weeks	**Chronic toxicity** NOAEL: 100 ppm (10.2 mg/kg bw/day males, 11.8 mg/kg bw/day females) LOAEL: 3500 ppm (354 mg/kg bw/day males, 409 mg/kg bw/day females)	**Non-neoplastic** **3500 ppm and above:** increased mortality in females; decreased body weight and body-weight gain in both sexes; increased absolute and relative liver weights in both sexes at 52 weeks and in females only at 78 weeks; increased incidence of black discolouration of the liver in both sexes in interim sacrifice animals and main group animals **Liver effects:** increased incidence of hepatocellular hypertrophy in both sexes, foci of cellular alteration in males **7000 ppm:** increased mortality in females, increased incidence of hair loss and whisker defe[illegible] both sexes; decreased body weight and body-weight gain and decreased food consumption in both sexes, increased absolute and relative liver weight in both sexes at interim and 78 weeks with increased incidence of black discolouration of liver, hepatocellular hypertrophy and foci of cellular alteration in liver of both sexes At 52 weeks, hematological parameters in males affected: decreased RBC, Hb and Hct and increased reticulocytes, slight regenerative anemia No apparent effect on bone marrow and no signs of anemia at week 78 **Neoplastic** **7000 ppm:** increased incidence of alveolar adenocarcinoma in males and combined alveolar adenoma and adenocarcinoma in both sexes were considered incidental and spurious Increased incidence of hepatocellular tumours (adenoma and carcinoma) in males was without a dose response or statistical significance

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
Reproduction and Developmental Toxicity			
Multigeneration reproduction	Rats, Crl:CD BR VAF/Plus (Sprague–Dawley) 30/sex/dose 0, 200, 2000 or 6000 ppm (0, 12, 126 or 369 mg/kg bw/day males, pre-mating; 0, 15, 144 or 423 mg/kg bw/day females, pre-mating)	**Parental toxicity** NOAEL = 200 ppm (15 mg/kg bw/day) (females); 2000 ppm (126 mg/kg bw/day) (males) LOAEL = 2000 ppm (144 mg/kg bw/day) (females) LOAEL = 6000 ppm (369 mg/kg bw/day) (males) **Reproductive toxicity** NOAEL = 6000 ppm (369 mg/kg bw/day males; 423 mg/kg bw/day females) **Offspring toxicity** NOAEL = 2000 ppm (126 mg/kg bw/day males; 144 mg/kg bw/day females) LOAEL = 6000 ppm (369 mg/kg bw/day males; 423 mg/kg bw/day females)	**Parental toxicity** **2000 ppm and above:** increased severity of hemosiderosis of the spleen in P_1 parental females **6000 ppm**: increased liver weights (females both generations; males P_1 only), decreased body-weight gain and food consumption in both sexes of both generations, increased incidence of hemosiderosis of the spleen in both sexes of both generations **Reproductive toxicity** No treatment-related effects reported **Offspring toxicity** **6000 ppm:** decreased pup body weight in F_1 and F_2, increased incidence of rib pairs, 14th ribs, increased ossification site in thoracic vertebrae and decreased ossification site in lumbar vertebrae (variations)
Range finding developmental toxicity	Rats, Sprague–Dawley 10 pregnant females/dose at 0, 400, 600, 800 or 1000 mg/kg bw/day days 6–17 of gestation	**Maternal toxicity** NOAEL = 400 mg/kg bw/day LOAEL (maternal): 600 mg/kg bw/day **Developmental toxicity** NOAEL = 600 mg/kg bw/day LOAEL = 800 mg/kg bw/day	**Maternal toxicity** **600 mg/kg bw/day and above:** decreased mean food consumption during the early part of administration, clinical signs of toxicity within 10 min of dosing (clonic convulsion, exophthalmos, urinary incontinence and prone position) **800 mg/kg bw/day and above:** maternal deaths, reduced body-weight gain **Developmental toxicity** **800 mg/kg bw/day and above:** decreased fetal body weights **No evidence of teratogenicity**

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
Developmental toxicity	Rats, Sprague–Dawley Crj:CD, 36 females/dose at 0, 50, 200 or 600 mg/kg bw/day days 6–17 of gestation (24 designated to developmental toxicity, 12 retained for reproductive phase with no further administration of test material)	**Maternal toxicity** NOAEL = 50 mg/kg bw/day LOAEL = 200 mg/kg bw/day **Developmental toxicity** NOAEL= 50 mg/kg bw/day LOAEL = 200 mg/kg bw/day	**Maternal toxicity** **200 mg/kg bw/day and above:** decreased body-weight gain and food consumption during the dosing period **600 mg/kg bw/day:** two deaths attributed to treatment, clinical signs including tremor, clonic convulsion, exophthalmos, prone position, staggering gait and urinary incontinence **Developmental toxicity** **200 mg/kg bw/day and above:** increased incidence of skeletal variations (lumbar rib) **600 mg/kg bw/day:** increased incidence of visceral anomaly (thymic remnant in the neck), data from reproductive phase confirmed lumbar rib observation and indicated that maturation, behaviour and learning abilities of F_1 remain unaffected **No evidence of teratogenicity**
Developmental toxicity	Rabbits, JW-NIBS Phase I: 15–17 pregnant females/dose at 0, 30, 100 or 300 mg/kg bw/day, days 6–18 of gestation Phase II: 20 pregnant females/dose at 0, 3, 10 or 30 mg/kg bw/day, days 6–18 of gestation	**Maternal toxicity** NOAEL = 30 mg/kg bw/day LOAEL = 100 mg/kg bw/day **Developmental toxicity** NOAEL = 100 mg/kg bw/day LOAEL = 300 mg/kg bw/day	**Maternal toxicity** **100 mg/kg bw/day and above:** decreased body-weight gain and food consumption **300 mg/kg bw/day:** mortality, weight loss, abortions, pale red urine **Developmental toxicity** **300 mg/kg bw/day:** decreased mean fetal body weights, fusion of nasal bones, hypoplasia of the frontal bone **No evidence of teratogenicity**

Study	Species or Strain or Cell Type and Concentrations or Doses Employed	Results
Genotoxicity		
Gene mutations in bacteria	*Salmonella typhimurium* strains TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 and TA 1538; *Escherichia coli* WP2uvrA 156–5000 µg/plate, with and without activation	Negative
Gene mutations in mammalian cells in vitro	Chinese hamster cells V79 44.4–150 µg/mL without activation 50–200 µg/mL with activation	Negative

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
Reproduction and Developmental Toxicity			
Multigeneration reproduction	Rats, Crl:CD BR VAF/Plus (Sprague–Dawley) 30/sex/dose 0, 200, 2000 or 6000 ppm (0, 12, 126 or 369 mg/kg bw/day males, pre-mating; 0, 15, 144 or 423 mg/kg bw/day females, pre-mating)	**Parental toxicity** NOAEL = 200 ppm (15 mg/kg bw/day) (females); 2000 ppm (126 mg/kg bw/day) (males) LOAEL = 2000 ppm (144 mg/kg bw/day) (females) LOAEL = 6000 ppm (369 mg/kg bw/day) (males) **Reproductive toxicity** NOAEL = 6000 ppm (369 mg/kg bw/day males; 423 mg/kg bw/day females) **Offspring toxicity** NOAEL = 2000 ppm (126 mg/kg bw/day males; 144 mg/kg bw/day females) LOAEL = 6000 ppm (369 mg/kg bw/day males; 423 mg/kg bw/day females)	**Parental toxicity** **2000 ppm and above:** increased severity of hemosiderosis of the spleen in P_1 parental females **6000 ppm**: increased liver weights (females both generations; males P_1 only), decreased body-weight gain and food consumption in both sexes of both generations, increased incidence of hemosiderosis of the spleen in both sexes of both generations **Reproductive toxicity** No treatment-related effects reported **Offspring toxicity** **6000 ppm:** decreased pup body weight in F_1 and F_2, increased incidence of rib pairs, 14th ribs, increased ossification site in thoracic vertebrae and decreased ossification site in lumbar vertebrae (variations)
Range finding developmental toxicity	Rats, Sprague–Dawley 10 pregnant females/dose at 0, 400, 600, 800 or 1000 mg/kg bw/day days 6–17 of gestation	**Maternal toxicity** NOAEL = 400 mg/kg bw/day LOAEL (maternal): 600 mg/kg bw/day **Developmental toxicity** NOAEL = 600 mg/kg bw/day LOAEL = 800 mg/kg bw/day	**Maternal toxicity** **600 mg/kg bw/day and above:** decreased mean food consumption during the early part of administration, clinical signs of toxicity within 10 min of dosing (clonic convulsion, exophthalmos, urinary incontinence and prone position) **800 mg/kg bw/day and above:** maternal deaths, reduced body-weight gain **Developmental toxicity** **800 mg/kg bw/day and above:** decreased fetal body weights **No evidence of teratogenicity**

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
Developmental toxicity	Rats, Sprague–Dawley Crj:CD, 36 females/dose at 0, 50, 200 or 600 mg/kg bw/day days 6–17 of gestation (24 designated to developmental toxicity, 12 retained for reproductive phase with no further administration of test material)	**Maternal toxicity** NOAEL = 50 mg/kg bw/day LOAEL = 200 mg/kg bw/day **Developmental toxicity** NOAEL= 50 mg/kg bw/day LOAEL = 200 mg/kg bw/day	**Maternal toxicity** **200 mg/kg bw/day and above:** decreased body-weight gain and food consumption during the dosing period **600 mg/kg bw/day:** two deaths attributed to treatment, clinical signs including tremor, clonic convulsion, exophthalmos, prone position, staggering gait and urinary incontinence **Developmental toxicity** **200 mg/kg bw/day and above:** increased incidence of skeletal variations (lumbar rib) **600 mg/kg bw/day:** increased incidence of visceral anomaly (thymic remnant in the neck), data from reproductive phase confirmed lumbar rib observation and indicated that maturation, behaviour and learning abilities of F_1 remain unaffected **No evidence of teratogenicity**
Developmental toxicity	Rabbits, JW-NIBS Phase I: 15–17 pregnant females/dose at 0, 30, 100 or 300 mg/kg bw/day, days 6–18 of gestation Phase II: 20 pregnant females/dose at 0, 3, 10 or 30 mg/kg bw/day, days 6–18 of gestation	**Maternal toxicity** NOAEL = 30 mg/kg bw/day LOAEL = 100 mg/kg bw/day **Developmental toxicity** NOAEL = 100 mg/kg bw/day LOAEL = 300 mg/kg bw/day	**Maternal toxicity** **100 mg/kg bw/day and above:** decreased body-weight gain and food consumption **300 mg/kg bw/day:** mortality, weight loss, abortions, pale red urine **Developmental toxicity** **300 mg/kg bw/day:** decreased mean fetal body weights, fusion of nasal bones, hypoplasia of the frontal bone **No evidence of teratogenicity**

Study	Species or Strain or Cell Type and Concentrations or Doses Employed	Results
Genotoxicity		
Gene mutations in bacteria	*Salmonella typhimurium* strains TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 and TA 1538; *Escherichia coli* WP2uvrA 156–5000 µg/plate, with and without activation	Negative
Gene mutations in mammalian cells in vitro	Chinese hamster cells V79 44.4–150 µg/mL without activation 50–200 µg/mL with activation	Negative

Study	Species or Strain or Cell Type and Concentrations or Doses Employed	Results
Unscheduled DNA synthesis	Primary rat hepatocytes, harvested from Sprague–Dawley rats 250, 500 or 1000 mg/kg (gavage)	Negative. The study was considered supplemental owing to lack of gross nuclear grain counts and cytoplasmic grain counts; study upgradeable if missing information submitted
Chromosome aberrations	Chinese hamster lung cells CHL/IU 50–200 or 75–300 µg/mL without activation 25–100 µg/mL with activation	Positive results seen with activation at 75 and 100 µg/mL; clastogenic activity manifested as chromatid breaks and exchanges
Micronucleus assay (in vivo)	Male and female CD-1 ICR mice 19, 38 or 75 mg/kg (interperitoneal)	Negative; overt toxicity in the 75 mg/kg dose group included two deaths and tremor, clonic convulsions, prone position, ataxic gait and urinary incontinence

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
Neurotoxicity			
Peak behavioural effects (supplemental study only)	Crl:CD (SD) BR rats 2/sex/dose; single oral dose (0, 500, 1000, 2000 mg/kg bw males; 0, 250, 500, 1000 mg/kg bw females)		**Peak behavioural effects for FOB:** 1.25–1.5 h post-dosing for males; 0.5–0.75 h post-dosing for females **Peak behavioural effects for motor activity:** 2–2.25 h post-dosing for males; 0.75–1 h post-dosing for females Neurotoxic findings (repetitive flicking of forelimbs, decreased average locomotor activity, salivation, urinary staining) noted at lowest doses tested (250 mg/kg bw for females; 500 mg/kg bw for males)
Acute oral benchmark (supplemental study only)	Crl:CD (SD) BR rats 2/sex/dose 0, 250, 500, 1000 or 2000 mg/kg bw	Highest non-lethal dose: 1000 mg/kg bw/day females; 2000 mg/kg bw/day males	**2000 mg/kg bw:** tremors, convulsions, transient decrease in body-weight gain (males); single mortality (females) **1000 mg/kg bw:** convulsions (females) **500 mg/kg bw:** no significant clinical signs noted in males or females

Study	Species or Strain or Cell Type and Concentrations or Doses Employed	Results
Unscheduled DNA synthesis	Primary rat hepatocytes, harvested from Sprague–Dawley rats 250, 500 or 1000 mg/kg (gavage)	Negative. The study was considered supplemental owing to lack of gross nuclear grain counts and cytoplasmic grain counts; study upgradeable if missing information submitted
Chromosome aberrations	Chinese hamster lung cells CHL/IU 50–200 or 75–300 µg/mL without activation 25–100 µg/mL with activation	Positive results seen with activation at 75 and 100 µg/mL; clastogenic activity manifested as chromatid breaks and exchanges
Micronucleus assay (in vivo)	Male and female CD-1 ICR mice 19, 38 or 75 mg/kg (interperitoneal)	Negative; overt toxicity in the 75 mg/kg dose group included two deaths and tremor, clonic convulsions, prone position, ataxic gait and urinary incontinence

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
Neurotoxicity			
Peak behavioural effects (supplemental study only)	Crl:CD (SD) BR rats 2/sex/dose; single oral dose (0, 500, 1000, 2000 mg/kg bw males; 0, 250, 500, 1000 mg/kg bw females)		**Peak behavioural effects for FOB:** 1.25–1.5 h post-dosing for males; 0.5–0.75 h post-dosing for females **Peak behavioural effects for motor activity:** 2–2.25 h post-dosing for males; 0.75–1 h post-dosing for females Neurotoxic findings (repetitive flicking of forelimbs, decreased average locomotor activity, salivation, urinary staining) noted at lowest doses tested (250 mg/kg bw for females; 500 mg/kg bw for males)
Acute oral benchmark (supplemental study only)	Crl:CD (SD) BR rats 2/sex/dose 0, 250, 500, 1000 or 2000 mg/kg bw	Highest non-lethal dose: 1000 mg/kg bw/day females; 2000 mg/kg bw/day males	**2000 mg/kg bw:** tremors, convulsions, transient decrease in body-weight gain (males); single mortality (females) **1000 mg/kg bw:** convulsions (females) **500 mg/kg bw:** no significant clinical signs noted in males or females

Study	Species or Strain and Doses	NOAEL and LOAEL	Target Organ and Significant Effects and Comments
Neurotoxicity			
Neurotoxicity screening battery (accepted for acute neurotoxicity study, with exception that no neurochemical analysis is done)	Crl:CD (SD) rats 12/sex/dose, single oral dose 0, 200, 600 or 1000 mg/kg bw males; 0, 100, 300 or 1000 mg/kg bw females	NOAEL not established LOAEL: 200 mg/kg bw/day males; 100 mg/kg bw/day females	**1000 mg/kg bw:** severe tremors, significantly decreased average total motor activity counts, two deaths, urinary staining and flicking of forelimbs (females); slight tremor in one animal, flicking of forelimbs, urinary staining, diarrhea (males) **600 mg/kg bw:** flicking of forelimbs, urinary staining, diarrhea (males) **300 mg/kg bw:** increased salivation; urinary staining and flicking of forelimbs (females) **200 mg/kg bw:** flicking of forelimbs, urinary staining, diarrhea (males) **100 mg/kg bw:** urinary staining and flicking of forelimbs (females) None of the above clinical signs observed in control animals; no treatment-related effects on body weight, absolute brain weight or gross pathology No structural changes in nervous system tissue noted during the neuropathology assessment
Subchronic neurotoxicity study	Sprague-Dawley rats 12/sex/dose 0, 1000, 3000, 10 000 ppm (0, 62, 191, 648 mg/kg bw/day males and 0, 74, 219, 722 mg/kg bw/day females) in diet	NOAEL: 3000 ppm (191 mg/kg bw/day males; 219 mg/kg bw/day females) LOAEL: 10 000 ppm (648 mg/kg bw/day males; 719 mg/kg bw/day females)	**10 000 ppm**: decreased body weight, body-weight gain, food consumption (males and females); reduced arousal, slight reduction in motor activity, reduced hindlimb grip strength (males) No treatment-related effects on brain weight, gross and histologic pathology or neuropathology

Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Projet de décision réglementaire PRDD2005-02

Imiprothrine

La matière active (m.a.) imiprothrine et son concentré de fabrication (l'intermédiaire de fabrication Pralle®), tous deux produits par Sumitomo Chemical Company Ltd, ainsi que l'intermédiaire Multicide® 2734 et sa préparation commerciale (PC) Multicide® Pressurized Roach Spray 27341, fabriqués par McLaughlin Gormley King Co. (MGK), font l'objet d'un projet d'homologation en vertu du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA).

La PC Multicide® 27341 est un insecticide en aérosol pour usage domestique destiné à lutter contre les blattes (coquerelles), les fourmis et d'autres organismes nuisibles vivant à l'intérieur des habitations.

Ce projet de décision réglementaire présente le sommaire des données examinées ainsi que les raisons justifiant l'homologation complète des produits susmentionnés. L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) acceptera les commentaires écrits concernant ce projet d'homologation pendant les 45 jours suivant la date de parution du présent document. Veuillez faire parvenir tout commentaire à la section des publications à l'adresse sousmentionnée.

(also available in English)

Le 8 août 2005

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.pmra-arla.gc.ca
Service de renseignements :
1 800 267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

ISBN : 0-662-74771-2 (0-662-74772-0)
Numéro de catalogue : H113-9/2005-2F (H113-9/2005-2F-PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2005

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Avant-propos

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada a examiné les demandes visant l'homologation complète de l'imiprothrine et de son concentré de fabrication Pralle®, tous deux fabriqués par Sumitomo Chemical Company Ltd, ainsi que l'intermédiaire Multicide® 2734 et sa préparation commerciale (PC) Multicide® 27341, produites par McLaughlin Gormley King Company (MGK), à des fins de lutte contre les blattes (coquerelles), les fourmis et d'autres organismes nuisibles se trouvant à l'intérieur des habitations.

Après avoir évalué les renseignements disponibles conformément au *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA), l'ARLA les a jugés suffisants pour permettre d'établir l'innocuité, les avantages et la valeur des produits susmentionnés. Elle a finalement conclu que l'emploi de ces produits selon le mode d'emploi de l'étiquette présente des avantages et une valeur, conformément au RPA, et ne comporte pas de risques inacceptables. Pour ces raisons, elle propose leur homologation complète conformément au RPA.

L'ARLA communiquera aux organismes de recherche et de surveillance qui les lui demanderont, les méthodes d'analyse de l'imiprothrine dans l'environnement.

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations, classification proposée et projets d'étiquette 1
1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient 1
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active 2

2.0 Méthodes d'analyse 4
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée 4
2.2 Méthode d'analyse des produits de formulation 4

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 4
3.1 Effets d'importance sanitaire pour les humains et les animaux de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés, ou encore à leurs produits de transformation 4
3.2 Choix d'une valeur de référence toxicologique destinée à l'évaluation des risques d'exposition occasionnelle et professionnelle 7
3.3 Effets sur la santé humaine et animale de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés 8
3.3.1 Évaluation de l'exposition professionnelle 8
3.3.2 Exposition occasionnelle 8
3.3.3 Ouvriers 9

4.0 Résidus 9

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement 9
5.1 Résumé des données sur le comportement et le devenir de l'imiprothrine dans l'environnement 9
5.1.1 Transformation 9
5.1.2 Mobilité 10
5.1.3 Produits de transformation 10
5.2 Concentrations prévues dans l'environnement 10

6.0 Effets sur les espèces non ciblées 10
6.1 Espèces terrestres 10
6.2 Espèces aquatiques 10
6.3 Évaluation des risques environnementaux 10
6.4 Mesures d'atténuation 11

7.0 Résumé intégré des données sur l'efficacité 11
7.1 Efficacité contre les organismes nuisibles dans les habitations 11
7.2 Lutte intégrée et acquisition d'une résistance à l'imiprothrine 12

8.0 Politique de gestion des substances toxiques 12
8.1 Matière active 12
8.2 Produits de transformation 12
8.3 Préparations commerciales 13
8.4 Microcontaminants 13

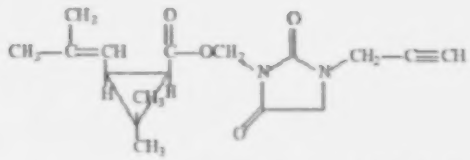
9.0 Décision réglementaire 13

Liste des abréviations 15

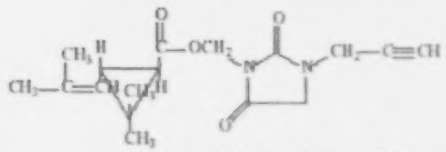
Annexe I Tableau récapitulatif des études sur la toxicité de l'imiprothrine 17

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations, classification proposée et projets d'étiquette

1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient

Nom commun	Imiprothrine
Utilité	Insecticide
Nom chimique	
IUPAC	(1R)-*cis,trans*-2,2-diméthyl-3-(2-méthylprop-1-én-1-yl) cyclopropane-1-carboxylate de [2,5-dioxo-3-prop-2-ynylimidazolidin-1-yl]méthyle
CAS	2,2-diméthyl-3-(2-méthyl-1-propényl)cyclopropanecarboxylate de [2,5-dioxo-3-(2-propynyl)-1-imidazolidinyl]méthyle
Numéro CAS	72963-72-5
Formule moléculaire	$C_{17}H_{22}N_2O_4$
Poids moléculaire	31837
Formule développée	

isomère (1R,3S) ou (1R)-cis de l'imiprothrine



isomère (1R,3R) ou (1R)-trans de l'imiprothrine

Pureté nominale de la m.a.	92,2 %
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre	L'imiprothrine de qualité technique ne renferme pas d'impuretés ni de microcontaminants figurant sur la Liste des substances toxiques de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST).

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active

Produit technique : Imiprothrine® de qualité technique

Propriété	Résultat	Commentaires
État physique et couleur	Liquide visqueux de couleur ambre	
Odeur	Légèrement sucrée	
Point ou plage de fusion	Sans objet	
Point ou plage d'ébullition	Dégradation du produit technique avant ébullition	
Densité	1122	
Pression de vapeur à 25 °C	$1,86 \times 10^{-6}$ Pa	Non volatil
Constante de la loi d'Henry à 20 °C	$6,25 \times 10^{-6}$ Pa	Non volatil
UV ou spectre visible	Pas d'absorbance dans les UV ou le spectre visible	Faible potentiel de phototransformation
Solubilité (mg/L) dans l'eau à 20 °C	**pH** 6,5 **mg/L** 93,5	Soluble
Solubilité (g/L) dans des solvants organiques	**Solvant** / **Solubilité** *n*-octanol soluble méthanol soluble acétonitrile soluble acétone soluble hexane 6,2 g/L	
Coefficient de partage *n*-octanol-eau (log K_{oe})	**pH** 6,2-6,6 **log K_{oe}** 2,9	Potentiel de bioconcentration ou de bioaccumulation
Constante de dissociation	Ne se dissocie pas	
Stabilité (température, métaux)	Stable pendant 14 jours à 54 °C Stable au contact de l'acier nu ou recouvert de résine	

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active

Produit technique : Imiprothrine® de qualité technique

Propriété	Résultat	Commentaires
État physique et couleur	Liquide visqueux de couleur ambre	
Odeur	Légèrement sucrée	
Point ou plage de fusion	Sans objet	
Point ou plage d'ébullition	Dégradation du produit technique avant ébullition	
Densité	1122	
Pression de vapeur à 25 °C	$1,86 \times 10^{-6}$ Pa	Non volatil
Constante de la loi d'Henry à 20 °C	$6,25 \times 10^{-6}$ Pa	Non volatil
UV ou spectre visible	Pas d'absorbance dans les UV ou le spectre visible	Faible potentiel de phototransformation
Solubilité (mg/L) dans l'eau à 20 °C	**pH** 6,5 **mg/L** 93,5	Soluble
Solubilité (g/L) dans des solvants organiques	**Solvant** / **Solubilité** *n*-octanol soluble méthanol soluble acétonitrile soluble acétone soluble hexane 6,2 g/L	
Coefficient de partage *n*-octanol-eau (log K_{oe})	**pH** 6,2-6,6 **log K_{oe}** 2,9	Potentiel de bioconcentration ou de bioaccumulation
Constante de dissociation	Ne se dissocie pas	
Stabilité (température, métaux)	Stable pendant 14 jours à 54 °C Stable au contact de l'acier nu ou recouvert de résine	

Concentré de fabrication : Pralle®

Garantie (teneur nominale) :

imiprothrine	50,5 %

Concentré de fabrication : Multicide® 2734

Garantie (teneurs nominales) :

imiprothrine	8,0 %
d-phénothrine	10,0 %
dicycloheptènedicarboximide de N-octyle (MGK® 264)	20,0 %

Préparation commerciale : Multicide® 27341

Propriété	Résultat
Couleur	Blanc opaque
Odeur	Distillat de pétrole
État physique	Liquide
Produit de formulation	Bouillie sous pression
Garantie (teneurs nominales)	Imiprothrine 0,40 % *d*-Phénothrine 0,50 % Dicycloheptènedicarboximide de N-octyle (MGK® 264) 1,00 %
Matériau et description du contenant	Contenant pour aérosol en métal enrobé
Densité	0,900 à 20 °C
pH d'une dispersion à 1 % dans l'eau	6,7
Pouvoir d'oxydo-réduction	Ni oxydant ni réducteur
Stabilité à l'entreposage	Chimiquement stable pendant 12 mois à 37,8 °C
Explosivité	Sans objet

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée

Une méthode de chromatographie en phase gazeuse (CPG) a été utilisée pour doser la matière active, et deux méthodes de CPG ont été appliquées pour analyser les principales impuretés structuralement apparentées présentes dans le produit de qualité technique (teneur ≥ 0,1 %). La spécificité, la linéarité, la précision et l'exactitude offertes par ces méthodes ont été jugées satisfaisantes.

2.2 Méthode d'analyse des produits de formulation

Une méthode fondée sur la CPG a servi à doser la matière active dans les produits de formulation. Elle a démontré une spécificité, une linéarité, une précision et une exactitude satisfaisantes pour son utilisation en application de la loi.

Conclusion : Les données chimiques sur l'Imiprothrine® de qualité technique, les intermédiaires de fabrication Pralle® et Multicide® 2734 ainsi que la préparation commerciale Multicide® 27341 sont complètes. Le produit technique a été analysé de manière exhaustive, et les spécifications sont appuyées par les résultats de l'analyse de la matière active et des impuretés dans sept lots à l'aide de méthodes spécifiques validées. Le produit technique ne devrait pas contenir d'impuretés ni de microcontaminants figurant sur la Liste de substances de la voie 1 de la PGST. Les données requises sur les propriétés physico-chimiques du produit technique et des préparations commerciales ont été obtenues à l'aide de méthodes acceptables. On a employé une méthode d'analyse de la matière active dans les produits de formulation fondée sur la CPG et pleinement validée.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Effets d'importance sanitaire pour les humains et les animaux de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés, ou encore à leurs produits de transformation

L'annexe I de ce document contient un tableau récapitulatif des études de toxicité pour l'imiprothrine.

Des études de toxicocinétique chez le rat avec les isomères *cis* et *trans* de l'imiprothrine ont révélé une absorption rapide, avec excrétion principalement dans l'urine et, en quantités moindres, dans les fèces et l'air expiré. Aucune différence de la vitesse et du degré d'absorption et d'excrétion selon le sexe n'a été mise en évidence. L'isomère *trans* a été retrouvé à des concentrations plus élevées dans le sang que l'isomère *cis*. L'imiprothrine s'est répartie largement et assez uniformément dans les tissus, mais a été retrouvée en plus forte proportion dans le foie. Aucune différence selon le sexe n'a été observée dans la distribution tissulaire ni dans le profil des métabolites. L'imiprothrine a été fortement métabolisée : jusqu'à 11 métabolites urinaires et 15 métabolites fécaux différents ont été décelés après administration de l'isomère *cis*, tandis que 11 métabolites

urinaires et 12 métabolites fécaux l'ont été après administration de l'isomère *trans*. Les principales réactions métaboliques comprennent le clivage du lien ester suivi de la déshydroxyméthylation des alcools résultants, l'hydroxylation du noyau imidazolidine, la désalkylation du groupe prop-2-ynyle et l'oxydation du groupe ω-*trans*-méthyle dans la chaîne latérale isobuténylе.

L'imiprothrine est modérément toxique par voie orale, légèrement toxique par inhalation et faiblement toxique par voie cutanée. Elle n'irrite pas les yeux et ne cause qu'une irritation minime de la peau. Un potentiel sensibilisant lui a été reconnu. Parmi les signes cliniques de toxicité observés après exposition par voie orale et par inhalation, notons l'ataxie, la respiration irrégulière, l'incontinence urinaire, la démarche anormale (marche sur le bout des pieds) et les tremblements.

Les études de la toxicité aiguë du Pralle® (contenant 50,5 % d'imiprothrine) ont révélé une faible toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Les signes cliniques de toxicité par voie orale et par inhalation sont semblables à ceux observés dans le cas de l'imiprothrine de qualité technique. Le Pralle® n'est pas irritant pour la peau et ne l'est que de façon minime pour les yeux. Les essais de sensibilisation cutanée avec les méthodes employées pour évaluer le pouvoir sensibilisant de la matière active de qualité technique se sont révélés négatifs.

Le profil de toxicité aiguë du Multicide® 2734 (contenant 8 % d'imiprothrine plus d'autres matières actives) indique une faible toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Aucun cas de mortalité n'a été enregistré lors de l'étude de la toxicité aiguë par voie cutanée, mais une diminution de l'activité des membres postérieurs du lapin (espèce étudiée) a été notée. Le seul signe clinique de toxicité observé a été l'inactivité lors de l'étude de la toxicité aiguë par inhalation. Le Multicide® 2734 n'irrite pas la peau et ne cause qu'une irritation minime des yeux. Il pourrait avoir un pouvoir de sensibilisation cutanée.

D'après les essais de toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation, le Multicide® 27341 (contenant 0,4 % d'imiprothrine) présente une faible toxicité aiguë. Le profil des signes cliniques obtenu dans son cas est pratiquement le même que celui du Multicide® 2734. Le produit s'est révélé peu irritant pour les yeux et modérément irritant pour la peau. Des résultats positifs ont été obtenus lors des essais de sensibilisation cutanée.

Des études comportant l'administration de doses répétées par voie orale (rat, souris), par voie cutanée (rat) et par inhalation (rat) ont été effectuées. L'exposition cutanée à court terme a indiqué une toxicité systémique se limitant à des effets sur la prise de poids corporel. Pour les expositions par voie orale et par inhalation, les effets toxiques notés consistent principalement en des changements des paramètres érythrocytaires, qui laissent supposer une anémie régénérative (augmentation du nombre de réticulocytes et diminution des globules rouges, de l'hémoglobine [Hb] et de l'hématocrite [Hct]). Seule l'étude d'exposition par inhalation à court terme a démontré des signes cliniques de

toxicité attribuables au traitement. Ces signes concordent avec ceux observés dans les essais d'exposition aiguë par voie orale et par inhalation. Les effets notables de l'administration répétée de l'imiprothrine comprennent : changements du poids corporel, gain de poids, effets sur le foie, les glandes salivaires et la rate (augmentation de leur poids, effets pathologiques) ainsi que perte de poils ou défaut des moustaches (dans l'étude de l'oncogénicité sur la souris). Aucune différence entre les sexes et entre les espèces n'a été mise en évidence en ce qui a trait à la sensibilité à la plupart des effets toxiques. L'augmentation du temps d'exposition (entre l'administration de courte durée et l'administration chronique) ne semble pas entraîner une augmentation significative de la toxicité de l'imiprothrine. Une étude d'une durée d'un an chez le chien (non présentée à l'ARLA, mais dont celle-ci a obtenu un résumé provenant d'une évaluation du California Department of Pesticide Registration) a indiqué un profil de toxicité semblable à celui décrit ci-dessus, ainsi que des valeurs comparables de dose sans effet nocif observé (DSENO) et de dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) pour les principaux effets toxiques.

Aucune donnée disponible ne permet de penser que l'imiprothrine aurait des effets nocifs sur le système endocrinien des mammifères, ou que les jeunes y seraient plus sensibles. L'imiprothrine a été jugée non tératogène chez le rat et le lapin, quoique certains effets sur le développement (variations squelettiques) aient été observés à des doses associées à une toxicité maternelle. Dans une étude sur la reproduction portant sur plusieurs générations, on a constaté une diminution du poids corporel des petits, une augmentation de l'incidence de certaines variations squelettiques (au niveau des côtes ou de la région lombaire) ainsi que des signes d'une toxicité parentale systémique, mais aucun effet sur la capacité reproductive de la génération parentale n'a été mis en évidence.

Il ressort de façon générale des études *in vitro* et *in vivo* que l'imiprothrine n'est pas génotoxique. Cependant, des résultats positifs ont été obtenus en présence d'activation métabolique exogène lors de tests d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules pulmonaires de hamster chinois.

En administration chronique chez le rat et la souris, le produit n'a pas montré un pouvoir oncogène.

Plusieurs études ont examiné la neurotoxicité de l'imiprothrine après administration d'une dose unique par voie orale chez le rat. On a observé les signes de neurotoxicité suivants : mouvements saccadés des membres antérieurs, baisse de l'activité locomotrice, salivation, coloration de l'urine, tremblements, convulsions et diarrhée. Aucun effet attribuable au traitement sur le poids du cerveau ni aucune modification structurelle du tissu du système nerveux n'ont été observés, mais une DSENO n'a pas été établie pour les effets neurotoxiques. Les DMENO déterminées sont de 100 milligrammes par kilogramme de poids corporel (mg/kg p.c.) chez les femelles et de 200 mg/kg p.c. chez les mâles. Dans une étude de neurotoxicité subchronique, des effets liés au traitement ont été notés, entre autres, diminution du poids corporel, de la prise de poids et de la consommation alimentaire et certains signes cliniques, plus précisément : baisse de

l'éveil, légère diminution de l'activité motrice et réduction de la force de préhension des membres postérieurs. En l'absence de signes neuropathologiques et de changement quantitatif des activités motrices, ces signes cliniques sont considérés comme les indicateurs d'une toxicité généralisée.

3.2 Choix d'une valeur de référence toxicologique destinée à l'évaluation des risques d'exposition occasionnelle et professionnelle

Les tests de toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation de la préparation commerciale Multicide® 27341 ont indiqué une faible toxicité aiguë. Les tests effectués ont également mis en évidence des potentiels d'irritation minime des yeux et d'irritation modérée de la peau. Des réactions positives ont été obtenues dans le cadre des tests de sensibilisation cutanée.

Comme l'exposition des personnes manipulant le produit serait intermittente, les DSENO déterminées dans les études de la toxicité par voie cutanée de 21 jours et par inhalation de 28 jours ont été jugées les plus pertinentes pour les voies et les durées prévisibles d'exposition professionnelle. Le principal effet systémique mis en évidence dans le cas de l'exposition cutanée pendant 21 jours est la diminution du poids corporel, tandis que des signes cliniques indicateurs de neurotoxicité ont été notés dans le cas de l'exposition par inhalation pendant 28 jours.

Étant donné les intervalles entre les applications (le produit ne devant pas être utilisé plus d'une fois par semaine) et la rapidité métabolitique et excrétoire de l'imiprothrine, on a jugé approprié de considérer chaque application comme une exposition aiguë. En conséquence, la DMENO de 100 mg/kg p.c./j déterminée dans l'étude de neurotoxicité aiguë a été considérée la plus pertinente comme dose minimale entraînant un effet pour les signes cliniques de neurotoxicité signalés dans cette étude. Par ailleurs, comme aucune DSENO n'a été établie dans cette étude, on a jugé bon d'appliquer un facteur d'incertitude additionnel de 3 pour l'évaluation des risques liés à cette valeur de référence.

L'exposition post-traitement serait de durée intermédiaire et se ferait par voie cutanée (pour les adultes et les enfants) et par ingestion (pour les enfants). L'exposition par inhalation devrait être minime. Les valeurs de référence les plus pertinentes pour l'évaluation des risques après traitement sont la DSENO de 300 mg/kg p.c./j de l'étude de 21 jours pour la voie cutanée et la DSENO de 6 mg/kg p.c./j de l'étude de 90 jours sur le rat pour la voie orale. Dans chaque cas, la marge d'exposition cible serait de 100.

3.3 Effets sur la santé humaine et animale de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés

3.3.1 Évaluation de l'exposition professionnelle

La préparation commerciale Multicide® 27341 est une formulation aérosol prête à l'emploi destinée à être appliquée dans les fissures et les crevasses à l'intérieur des habitations. Elle renferme la nouvelle matière active imiprothrine (0,4 %).

L'exposition des occupants d'habitations où serait appliqué le Multicide® 27341 a été évaluée à l'aide de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED, version 1.1). Les sous-ensembles de données créés à partir de cette base de données respectent les critères établis dans le cadre de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) pour les estimations reposant sur la PHED et conviennent donc à l'estimation de l'exposition des utilisateurs de ces produits pour l'usage prévu.

D'après les analyses reposant sur la PHED, l'exposition serait surtout de nature cutanée (< 1 % par inhalation). L'exposition par dépôt sur la peau a été estimée à 0,0233 mg m.a./kg p.c./j et l'exposition par inhalation à 0,000 137 mg m.a./kg p.c./j (meilleur ajustement de la tendance centrale dans les deux cas). En supposant que les degrés d'absorption par voie orale et par voie cutanée sont équivalents, on a déterminé que l'exposition totale (dépôt cutané et inhalation) serait de 0,0231 mg m.a./kg p.c./j (meilleur ajustement). Compte tenu du profil d'emploi proposé, l'exposition se ferait de façon intermittente pendant toute l'année (c.-à-d. sur de courtes périodes, typiquement pas plus d'une fois par semaine).

Les données suivantes ont été utilisées pour calculer les marges d'exposition de l'utilisateur résidentiel de Multicide® 27341 pour les valeurs de référence de toxicité systémique :

- DSENO de 5 mg/kg p.c./j, déterminée dans l'étude de 28 jours par inhalation chez le rat, d'après l'incidence accrue de signes cliniques à la dose supérieure;
- DSENO de 300 mg/kg p.c./j, déterminée dans l'étude de toxicité de 21 jours par voie cutanée chez le rat, d'après la prise réduite de poids corporel à la dose supérieure;

Pour la voie cutanée, la marge d'exposition est > 12 000. Pour l'inhalation, elle est de 36 500. De plus, il existe une marge d'exposition de 4 300 pour la DMENO de 100 mg/kg p.c./j déterminée dans l'étude de neurotoxicité par administration d'une dose orale unique. Ces marges d'exposition sont considérées suffisantes.

3.3.2 Exposition occasionnelle

Vu le profil d'emploi restreint proposé (c.-à-d. dans les fissures et les crevasses seulement) et la faible pression de vapeur de l'imiprothrine ($1{,}86 \times 10^{-6}$ Pa à 25 °C), l'exposition des occupants (y compris l'adulte appliquant le produit) par inhalation devrait être très faible. Les résultats du modèle Multichamber Concentration and

Exposure Model (MCCEM) de la United States Environmental Protection Agency (EPA) appuient cette conclusion.

Dans les habitations où le produit serait appliqué dans les fissures et les crevasses, l'exposition des occupants par voie cutanée et par ingestion (non alimentaire) devrait être faible. Les méthodes d'évaluation des risques et de l'exposition de niveau 1 ont indiqué des marges adéquates pour l'exposition post-traitement (adultes et enfants) après les applications dans les fissures et les crevasses. Pour réduire le plus possible le potentiel d'exposition post-traitement, le produit doit être mis en marché avec un adaptateur de buse (dispositif semblable à une paille) permettant de bien diriger le jet pulvérisé, et le mode d'emploi doit être modifié pour inclure des consignes concernant l'utilisation de cet adaptateur.

3.3.3 Ouvriers

Sans objet, le produit étant prévu pour usage résidentiel.

4.0 Résidus

Sans objet.

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement

5.1 Résumé des données sur le comportement et le devenir de l'imiprothrine dans l'environnement

5.1.1 Transformation

L'imiprothrine est stable et résiste à l'hydrolyse à pH 5. Le temps de dissipation de 50 % de la substance (TD_{50}) est de 58,6 jours à pH 7 et de 17,9 heures (h) à pH 9. L'hydrolyse est catalysée par des bases.

Dans une étude utilisant des molécules d'imiprothrine à noyau imidazolidine marqué, le principal produit de transformation identifié a été la N-carbamoyl-N-propargylglycine. Aucune étude de l'hydrolyse avec de l'imiprothrine marquée au niveau du groupement cyclopropanecarboxyle n'a été soumise. Toutefois, des publications indiquent clairement que ce groupement donne par hydrolyse l'acide 2,2-diméthyl-3-(2-méthylprop-1-ényl)cyclopropanecarboxylique qui représentait plus de 70 % de la radioactivité appliquée et n'a montré aucun signe de transformation en 30 jours. Ces résultats permettent de conclure que l'imiprothrine serait persistante dans l'eau à pH 5, mais non à un pH supérieur à 7.

Comme l'imitrothrine ne doit être employée qu'à l'intérieur des bâtiments, les vitesses de biotransformation dans les sols et les systèmes aquatiques n'ont pas été déterminées.

5.1.2 Mobilité

Étant donné l'emploi limité à l'intérieur des bâtiments, le coefficient d'adsorption de Freundlich (K_d) et le coefficient d'adsorption du carbone organique (K_{co}) n'ont pas été déterminés. L'imiprothrine est soluble dans l'eau et non volatile. D'après sa solubilité, sa volatilité et ses vitesses d'hydrolyse, si elle était libérée dans l'environnement, elle pourrait être lessivée et s'infiltrer dans les eaux souterraines ou être transportée dans les eaux de surface.

5.1.3 Produits de transformation

L'étude de l'hydrolyse a indiqué comme principal produit de transformation la N-carbamoyl-N-propargylglycine (représentant 24,26 % de ce qui a été récupéré de la substance initiale à pH 7 à 30 jours et 87,28 % à pH 9 à 122,66 h); un produit de transformation mineur a également été identifié : la 1-propargylimidazolidine-2,4-dione (1,81 % à pH 7 à 30 jours et 4,26 % à pH 9 à 122,66 h). Un pic non identifié représentant 1,67 % à pH 7 à 30 jours et 5,07 % à pH 9 à 122,66 h a également été noté. D'après la documentation présentée, l'acide 2,2-diméthyl-3-(2-méthylprop-1-ényl)cyclopropanecarboxylique devrait également constituer le principal produit de transformation du groupement cyclopropanecarboxyle. Les quantités totales de gaz carbonique et de composés volatils n'ont pas été déterminées.

5.2 Concentrations prévues dans l'environnement

Les concentrations prévisibles dans les sols et l'eau ainsi que sur les végétaux n'ont pas été calculées.

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

6.1 Espèces terrestres

Aucune donnée requise.

6.2 Espèces aquatiques

Aucune donnée requise.

6.3 Évaluation des risques environnementaux

L'imiprothrine est soluble dans l'eau et non volatile. L'hydrolyse ne devrait pas la transformer dans les eaux acides ou neutres, mais il en va tout autrement dans les eaux alcalines. Comme elle ne doit être employée qu'à l'intérieur des bâtiments, les vitesses de biotransformation et les valeurs de K_d et K_{co} n'ont pas été déterminées. Bien que la solubilité, la volatilité et les vitesses d'hydrolyse permettent de croire que, libérée dans l'environnement, l'imiprothrine pourrait être lessivée et s'infiltrer dans les eaux

souterraines ou être entraînée dans les eaux de surface, il n'a pas été possible de quantifier ce risque. Le log K_{oe} de 2,9 indique un potentiel de bioconcentration ou de bioaccumulation de l'imiprothrine.

6.4 Mesures d'atténuation

Il faut veiller avec une extrême prudence à ce que les produits contenant de l'imiprothrine soient éliminés conformément aux recommandations de l'étiquette.

7.0 Résumé intégré des données sur l'efficacité

7.1 Efficacité contre les organismes nuisibles dans les habitations

Des études en laboratoire portant sur l'efficacité de l'imiprothrine contre les blattes et du Multicide® 27341 (contenant 0,4 % d'imiprothrine, 0,5 % de *d*-phénothrine et 1,0 % de dicycloheptènedicarboximide de N-octyle) contre divers organismes nuisibles dans les habitations ont été examinées dans le cadre de la demande d'homologation du Multicide® 27341 déposée par McLaughlin Gormley King Company du Minnesota.

Selon ces études, un produit contenant 0,4 % d'imiprothrine appliqué sous forme d'aérosol à une dose de 180 mg m.a./m^2, peut tuer 40 % des blattes germaniques présentes en 48 h, ce qui confirme que l'imiprothrine a des propriétés insecticides et qu'elle peut être considérée comme une matière active. De plus, l'imiprothrine en aérosol à la concentration de 0,4 % a eu un effet choc sur ces blattes (100 % d'immobilisation en moins de 40 secondes) lorsque appliquée seule, en mélange avec 1 % de dicycloheptènedicarboximide de N-octyle (MGK® 264) ou en tant que constituant du Multicide® 27341 (avec 0,5 % de *d*-phénothrine en plus de l'imiprothrine et du MGK® 264).

D'autres études en laboratoire sur l'efficacité du Multicide® 27341 contre les blattes, les fourmis noires gâte-bois, les grillons domestiques, les cloportes, les araignées, les tiques sanguines et certains ravageurs de produits entreposés (soit le cucujide dentelé des grains, le tribolium brun de la farine et le charançon du riz) ont été passées en revue. Elles indiquent une maîtrise acceptable (> 95 %) de la blatte germanique à partir de 899 mg m.a./m^2 (189 mg d'imiprothrine/m^2). Une maîtrise acceptable de la blatte d'Amérique et de la blatte orientale (mortalité de 100 et 88 % respectivement) a également été obtenue à des doses d'environ 3 000 mg m.a./m^2 (626-638 mg d'imiprothrine/m^2). Le Multicide® 27341 appliqué à des doses variant entre 277 et 2 371 mg m.a./m^2 (58-500 mg d'imiprothrine/m^2) a aussi été trouvé efficace (88 à 100 %) contre les fourmis noires gâte-bois, les grillons domestiques, les cloportes, les araignées, les tiques sanguines et des ravageurs de produits entreposés. Les doses efficaces minimales n'ont pas été déterminées lorsque la mortalité s'élevait à 100 %.

Ces données permettent d'appuyer l'homologation du Multicide® 27341 selon le mode d'emploi figurant sur l'étiquette : application du produit à raison de cinq secondes par mètre linéaire d'une distance de 15 centimètres (cm). Pour les pulvérisations dans les fissures et les crevasses, cela correspond à une dose d'environ 3 498 mg m.a./m^2 (733 mg d'imiprothrine, 910 mg de *d*-phénothrine et 1 855 mg de dicycloheptènedicarboximide de N-octyle) dans la zone de concentration du jet (3 cm) à l'intérieur de la bande arrosée d'une largeur totale de 8 cm.

7.2 Lutte intégrée et acquisition d'une résistance à l'imiprothrine

L'utilisation du Multicide® 27341 ne serait pas incompatible avec les pratiques actuelles de lutte antiparasitaire intégrée. Son homologation ajouterait un autre pyréthroïde de synthèse et un autre produit de formulation à combinaison synergique au marché des produits à usage domestique.

L'imiprothrine est une nouvelle matière active et le risque d'acquisition d'une résistance à celle-ci chez les arthropodes mentionnés sur l'ébauche d'étiquette proposée est encore inconnu. Néanmoins, comme son mode d'action est équivalent à celui des autres pyréthroïdes de synthèse actuellement homologués dans la catégorie des produits à usage domestique, son emploi pour le traitement des lieux n'est pas susceptible d'influer sur une quelconque stratégie en matière de gestion de la résistance.

8.0 Politique de gestion des substances toxiques

8.1 Matière active

Au cours de l'évaluation de l'imiprothrine, l'ARLA a pris en considération la PGST et la directive d'homologation DIR99-03 pour finalement déterminer que le log K_{oe} de 2,9 de cette substance est inférieur à la valeur seuil de 5,0 pour la voie 1 de la PGST. En conséquence, l'ARLA a conclu que l'imiprothrine ne répond pas aux critères de la voie 1 de la PGST.

8.2 Produits de transformation

Les données fournies ne permettent pas de déterminer si les produits de transformation de l'imiprothrine répondent aux critères de la voie 1 de la PGST. Cependant, comme l'imiprothrine est destinée à être utilisée uniquement à l'intérieur des bâtiments, son impact sur l'environnement sera minime.

8.3 Préparations commerciales

Les PC ne renferment aucun ingrédient inscrit sur la liste des substances de la voie 1 de la PGST. Cependant, la PC Multicide® 27341 utilise comme solvant un distillat de pétrole (n° CAS 64742-47-8) qui est un composé inerte figurant sur la liste 2 de l'EPA. Les composés inscrits sur cette liste sont potentiellement toxiques et doivent faire l'objet d'évaluations jugées hautement prioritaires aux États-Unis.

8.4 Microcontaminants

L'Imiprothrine® de qualité technique ne renferme aucune impureté d'intérêt toxicologique ni aucun microcontaminant inscrit dans la voie 1 de la PGST.

9.0 Décision réglementaire

L'Imiprothrine® de qualité technique et son concentré de fabrication Pralle®, l'intermédiaire Multicide® 2734 ainsi que l'insecticide en aérosol Multicide® 27341 sont admissibles à une homologation complète.

Liste des abréviations

ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ALT	alanine-aminotransférase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
AST	aspartate-aminotranférase
°C	degré Celsius
CAS	Chemical Abstracts Service
CL_{50}	concentration létale à 50 %
CMM	cote moyenne maximale
CPG	chromatographie en phase gazeuse
DL_{50}	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observable
DSENO	dose sans effet nocif observé
DT_{50}	temps de dissipation de 50 %
EPA	Environmental Protection Agency
g	gramme
GGT	gamma-glutamyl transférase
h	heure
Hb	hémoglobine
Hct	hématocrite
IMI	indice maximum d'irritation
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
j	jour
K_{co}	coefficient d'adsorption du carbone organique
K_d	coefficient d'adsorption de Freundlich
K_{oe}	coefficient de partage octanol–eau
kg	kilogramme
L	litre
m^2	mètre carré
m.a.	matière active
MCCEM	Multichamber Concentration and Exposure Model
mg	milligramme
MGK	McLaughlin Gormley King Co.
NZB	Néo-Zélandais blanc
p.c.	poids corporel
Pa	Pascal
PC	préparation commerciale
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PHED	Pesticide Handlers' Exposure Database
ppm	partie par million
RPA	*Règlement sur les produits antiparasitaires*
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TP_{50}	temps de dissipation de 50 % d'une substance
UV	ultraviolets
VGM	volume globulaire moyen

Annexe I Tableau récapitulatif des études sur la toxicité de l'imiprothrine

Métabolisme

Vitesse et degré d'absorption et d'excrétion : Absorption rapide; pics de concentration dans le sang atteints en 1-9 h; maintien de concentrations sanguines élevées jusqu'à environ 12 h après l'administration, puis élimination rapide. Demie-vies biologiques d'élimination variant entre 6 et 12 h. Pas de différence évidente selon le sexe. Concentration sanguine plus élevée après administration de l'isomère *trans* par comparaison à l'isomère *cis*. Excrétion rapide - pour l'isomère *cis*, excrétion d'environ 78-85 % dans l'urine et 4-15 % dans les fèces en 24 h, avec aussi environ 1-3 % de la dose administrée dans l'air expiré; pour l'isomère *trans*, excrétion d'environ 90-93 % dans l'urine en 24 h, 4-7 % étant également excrétés dans les fèces et 0,3-0,6 % dans l'air expiré.

Distribution et organe(s) cible(s) : Distribution large et relativement uniforme de l'imiprothrine dans les tissus, peu importe l'isomère, après administration par voie orale. Pics de concentration dans les tissus atteints en 3 h après administration de la dose faible et en 6 h après la dose élevée. Répartition en plus fortes proportions dans le foie, mais mesure de concentrations relativement élevées également dans les poils, la peau, le sang, les cellules sanguines, les os et les reins. Après sept jours, concentrations tissulaires résiduelles très faibles dans tous les cas. Disparition moins rapide dans les tissus après administration de l'isomère *cis*. Aucune différence selon le sexe.

Métabolites : Absence de détection de la substance initiale (S-41311) dans le sang ou l'urine et mesure de quantités minimes dans les fèces. Mise en évidence de 11 métabolites urinaires et 15 métabolites fécaux différents après administration de l'isomère *cis* et de 11 métabolites urinaires et 12 métabolites fécaux différents après administration de l'isomère *trans*. Principales réactions métaboliques : clivage du lien ester puis déshydroxyméthylation des alcools résultants, hydroxylation du noyau imidazolidine, désalkylation du groupe prop-2-ynyl et oxydation du groupe ω-*trans*-méthyle dans la chaîne latérale isobuténylе.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Études de toxicité aiguë - produit technique (95,3 % de m.a.)			
Voie orale	Rat, Crj:CD 0, 500, 700 (femelles seulement), 1 000, 1 400, 2 000, 2 800 et 4 000 (mâles seulement) mg/kg	Dose létale à 50 % (DL_{50}) : 900 mg/kg (femelles), 1 800 mg/kg (mâles)	Toxicité modérée; mortalité aux doses ≥700 mg/kg chez les femelles et ≥1 000 mg/kg chez les mâles, survenant dans tous les cas en 0,5-1 h après l'administration; signes cliniques observés à ces doses chez les deux sexes : baisse de l'activité spontanée, position couchée sur le ventre ou le côté, tremblements, démarche ataxique, respiration irrégulière, incontinence urinaire et taches sur la fourrure.
Voie cutanée	Rat, Crj:CD 2 000 mg/kg	DL_{50} > 2 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, pas de signes cliniques d'effets négatifs et pas d'effets sur le poids corporel.

Annexe I Tableau récapitulatif des études sur la toxicité de l'imiprothrine

Métabolisme

Vitesse et degré d'absorption et d'excrétion : Absorption rapide; pics de concentration dans le sang atteints en 1-9 h; maintien de concentrations sanguines élevées jusqu'à environ 12 h après l'administration, puis élimination rapide. Demie-vies biologiques d'élimination variant entre 6 et 12 h. Pas de différence évidente selon le sexe. Concentration sanguine plus élevée après administration de l'isomère *trans* par comparaison à l'isomère *cis*. Excrétion rapide - pour l'isomère *cis*, excrétion d'environ 78-85 % dans l'urine et 4-15 % dans les fèces en 24 h, avec aussi environ 1-3 % de la dose administrée dans l'air expiré; pour l'isomère *trans*, excrétion d'environ 90-93 % dans l'urine en 24 h, 4-7 % étant également excrétés dans les fèces et 0,3-0,6 % dans l'air expiré.

Distribution et organe(s) cible(s) : Distribution large et relativement uniforme de l'imiprothrine dans les tissus, peu importe l'isomère, après administration par voie orale. Pics de concentration dans les tissus atteints en 3 h après administration de la dose faible et en 6 h après la dose élevée. Répartition en plus fortes proportions dans le foie, mais mesure de concentrations relativement élevées également dans les poils, la peau, le sang, les cellules sanguines, les os et les reins. Après sept jours, concentrations tissulaires résiduelles très faibles dans tous les cas. Disparition moins rapide dans les tissus après administration de l'isomère *cis*. Aucune différence selon le sexe.

Métabolites : Absence de détection de la substance initiale (S-41311) dans le sang ou l'urine et mesure de quantités minimes dans les fèces. Mise en évidence de 11 métabolites urinaires et 15 métabolites fécaux différents après administration de l'isomère *cis* et de 11 métabolites urinaires et 12 métabolites fécaux différents après administration de l'isomère *trans*. Principales réactions métaboliques : clivage du lien ester puis déshydroxyméthylation des alcools résultants, hydroxylation du noyau imidazolidine, désalkylation du groupe prop-2-ynyl et oxydation du groupe ω-*trans*-méthyle dans la chaîne latérale isobuténylé.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Études de toxicité aiguë - produit technique (95,3 % de m.a.)			
Voie orale	Rat, Crj:CD 0, 500, 700 (femelles seulement), 1 000, 1 400, 2 000, 2 800 et 4 000 (mâles seulement) mg/kg	Dose létale à 50 % (DL_{50}) : 900 mg/kg (femelles), 1 800 mg/kg (mâles)	Toxicité modérée; mortalité aux doses >700 mg/kg chez les femelles et >1 000 mg/kg chez les mâles, survenant dans tous les cas en 0,5-1 h après l'administration; signes cliniques observés à ces doses chez les deux sexes : baisse de l'activité spontanée, position couchée sur le ventre ou le côté, tremblements, démarche ataxique, respiration irrégulière, incontinence urinaire et taches sur la fourrure.
Voie cutanée	Rat, Crj:CD 2 000 mg/kg	DL_{50} > 2 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, pas de signes cliniques d'effets négatifs et pas d'effets sur le poids corporel.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Inhalation	Rat, Sprague-Dawley 0,418 et 1,20 mg/L (réelle)	Concentration létale à 50 % (CL_{50}) > 1,20 mg/L	Faible toxicité, sans mortalité; signes cliniques à ≥ 0,418 mg/L une heure après l'exposition chez les deux sexes comprenant respiration irrégulière, marche sur le bout des pieds, incontinence urinaire et pelage ébouriffé; signes additionnels notés à 1,20 mg/L chez les deux sexes, notamment hypersensibilité, démarche ataxique et perte de poils; absence de ces signes le jour 9, sauf la perte de poils pour laquelle une amélioration a été observée après le jour 13; gain de poids des mâles plus faible à 0,418 mg/L le jour 3 et à 1,20 mg/L le jour 7; pas de mortalité, mais la dose maximale testée est de 1,20 mg/L; en conséquence, le produit est considéré comme légèrement toxique.
Irritation des yeux	Lapin, Néo-Zélandais blanc (NZB) 0,1 mL	Cote moyenne maximale (CMM) : 0,56 Indice maximum d'irritation (IMI) : 3,7 (1 h)	Irritation minime, légère rougeur et très faible chémosis conjonctival une heure après l'exposition; absence de tout signe d'irritation 48 h après l'exposition.
Irritation de la peau	Lapin, NZB 0,5 mL	CMM : 0 IMI : 0	Non irritant; aucun signe d'irritation chez les animaux testés.
Sensibilisation cutanée (test de maximalisation)	Cobaye, Hartley (mâles seulement)	Sensibilisateur cutané potentiel	Sensibilisateur « léger »; très faibles érythèmes chez 3 des 20 animaux sensibilisés, érythèmes modérés à graves chez les témoins positifs, aucune réaction chez les groupes non sensibilisés.
Sensibilisation cutanée (méthode de Buehler)	Cobaye, Hartley (mâles seulement)	Non sensibilisant	Non sensibilisant, aucun signe de sensibilisation.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Études de toxicité aiguë - concentré de fabrication Pralle® (54,8 % de m.a.)			
Voie orale	Rat, Cjrd:CD (SD) 1 000, 2 000, 2 600 (femelles seulement), 3 200, 4 000, 5 000 mg/kg (mâles seulement)	DL_{50} : 2 400 mg/kg (femelles), 4 500 mg/kg (mâles)	Faible toxicité, mort en 24 h de femelles à ≥2 000 mg/kg et de mâles à ≥ 4 000 mg/kg; signes cliniques observés à ≥ 2 000 mg/kg chez les deux sexes : baisse de l'activité spontanée, tremblements, convulsions cloniques, démarche ataxique, position couchée sur le ventre ou le côté, respiration irrégulière, incontinence urinaire et taches sur la fourrure; effet passager sur le gain de poids corporel chez les deux sexes à ≥ 2 000 mg/kg du jour 1 au jour 5.
Voie cutanée	Rat, Crj:CD 2 000 mg/kg	DL_{50} > 2 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, absence de signes cliniques et pas d'effet sur le poids corporel.
Inhalation	Rat, Sprague-Dawley 2,81, 3,62 et 4,43 mg/L	CL_{50} > 2,81 mg/L	Faible toxicité, mortalité à toutes les doses en 24 h; signes cliniques chez les deux sexes en 0,5 h après le début de l'exposition, notamment démarche ataxique, marche sur le bout des pieds et écoulement oculaire; hypersensibilité et tremblements également observés à 3,62 mg/L; absence de tout signe le jour 7; effet passager sur le gain de poids corporel chez les deux sexes à ≥2,81 mg/L.
Irritation des yeux	Lapin, NZB 0,1 mL	CMM : 0 IMI : 1,3 (1 h)	Irritation minime, légère rougeur et très faible chémosis conjonctival une heure après l'exposition; absence de tout signe d'irritation 24 h après l'exposition.
Irritation de la peau	Lapin, NZB 0,5 mL	CMM : 0 IMI : 0	Non irritant, aucun signe d'irritation chez les animaux testés.
Sensibilisation cutanée (test de maximalisation)	Cobaye, Hartley (mâles seulement)	Non sensibilisant	Non sensibilisant, aucun signe de sensibilisation.
Sensibilisation cutanée (test de Buehler)	Cobaye, Hartley (mâles seulement)	Non sensibilisant	Non sensibilisant, aucun signe de sensibilisation.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Études de toxicité aiguë - concentré de fabrication Pralle® (54,8 % de m.a.)			
Voie orale	Rat, Cjrd:CD (SD) 1 000, 2 000, 2 600 (femelles seulement), 3 200, 4 000, 5 000 mg/kg (mâles seulement)	DL_{50} : 2 400 mg/kg (femelles), 4 500 mg/kg (mâles)	Faible toxicité, mort en 24 h de femelles à ≥2 000 mg/kg et de mâles à ≥ 4 000 mg/kg; signes cliniques observés à ≥ 2 000 mg/kg chez les deux sexes : baisse de l'activité spontanée, tremblements, convulsions cloniques, démarche ataxique, position couchée sur le ventre ou le côté, respiration irrégulière, incontinence urinaire et taches sur la fourrure; effet passager sur le gain de poids corporel chez les deux sexes à ≥ 2 000 mg/kg du jour 1 au jour 5.
Voie cutanée	Rat, Crj:CD 2 000 mg/kg	DL_{50} > 2 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, absence de signes cliniques et pas d'effet sur le poids corporel.
Inhalation	Rat, Sprague-Dawley 2,81, 3,62 et 4,43 mg/L	CL_{50} > 2,81 mg/L	Faible toxicité, mortalité à toutes les doses en 24 h; signes cliniques chez les deux sexes en 0,5 h après le début de l'exposition, notamment démarche ataxique, marche sur le bout des pieds et écoulement oculaire; hypersensibilité et tremblements également observés à 3,62 mg/L; absence de tout signe le jour 7; effet passager sur le gain de poids corporel chez les deux sexes à ≥2,81 mg/L.
Irritation des yeux	Lapin, NZB 0,1 mL	CMM : 0 IMI : 1,3 (1 h)	Irritation minime, légère rougeur et très faible chémosis conjonctival une heure après l'exposition; absence de tout signe d'irritation 24 h après l'exposition.
Irritation de la peau	Lapin, NZB 0,5 mL	CMM : 0 IMI : 0	Non irritant, aucun signe d'irritation chez les animaux testés.
Sensibilisation cutanée (test de maximalisation)	Cobaye, Hartley (mâles seulement)	Non sensibilisant	Non sensibilisant, aucun signe de sensibilisation.
Sensibilisation cutanée (test de Buehler)	Cobaye, Hartley (mâles seulement)	Non sensibilisant	Non sensibilisant, aucun signe de sensibilisation.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Études de toxicité aiguë : intermédiaire Multicide® 2734 (8 % de la m.a. considérée plus d'autres matières actives)			
Voie orale	Rat, CrL:CD (SD) BR 5 000 mg/kg	DL_{50} > 5 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, absence de signes cliniques et pas d'effet sur le poids corporel.
Voie cutanée	Lapin, Hra:(NZB) SPF 2 000 mg/kg	DL_{50} > 2 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité et pas d'effet sur le poids corporel; activité réduite des membres postérieurs jusqu'au jour 2; signes d'irritation cutanée jusqu'au jour 14, notamment érythèmes, œdèmes, atonie et desquamation.
Inhalation	Rat, Sprague-Dawley 2,69 mg/L	CL_{50} > 2,69 mg/L	Faible toxicité, aucune mortalité et pas d'effet sur le poids corporel; inactivité des animaux pendant toute la période d'exposition.
Irritation des yeux	Lapin, NZB 0,1 mL	CMM : 1,3 IMI : 8,3 (1 h)	Irritation minime, rougeur, chémosis et écoulement conjonctivaux une heure après l'exposition; absence de tout signe d'irritation 72 h après l'exposition.
Irritation de la peau	Lapin, NZB 0,5 mL	CMM : 0 IMI : 0	Non irritant, aucun signe d'irritation chez les animaux testés.
Sensibilisation cutanée (test de Buehler)	Cobaye, Crl:(HA) BR (mâles seulement)	Sensibilisateur cutané potentiel	Sensibilisateur, érythèmes légers à marqués après un test de provocation.
Études de toxicité aiguë : insecticide en aérosol Multicide® 27341 (0,4 % de m.a.)			
Voie orale	Rat, CrL:CD (SD) BR 5 000 mg/kg	DL_{50} > 5 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, absence de signes cliniques et pas d'effet sur le poids corporel.
Voie cutanée	Lapin, Hra:(NZB) SPF 2 000 mg/kg	DL_{50} > 2 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité et pas d'effet sur le poids corporel; activité réduite des membres postérieurs jusqu'au jour 2; signes d'irritation cutanée jusqu'au jour 14, notamment érythèmes, œdèmes, atonie, desquamation, durcissement et fissuration.
Inhalation	Rat, Sprague-Dawley 3,82 mg/L	CL_{50} > 3,82 mg/L	Faible toxicité, aucune mortalité et pas d'effet sur le poids corporel; inactivité des animaux pendant toute la période d'exposition.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Irritation des yeux	Lapin, NZB Pulvérisation pendant une seconde	CMM : 1,8 IMI : 5,7 (1 h)	Irritation minime, rougeur, chémosis et écoulement conjonctivaux une heure après l'exposition; absence de tout signe d'irritation 72 h après l'exposition.
Irritation de la peau	Lapin, NZB 0,5 mL	CMM : 3,8 IMI : 4,5	Irritation modérée; blanchiment et fissuration observés chez tous les animaux; érythèmes et oedèmes observés du jour 1 au jour 7; absence de tout signe d'irritation le jour 14.
Sensibilisation cutanée (test de Buehler)	Cobaye, Crl:(HA) BR (mâles seulement)	Sensibilisateur cutané potentiel	Sensibilisateur, érythèmes très légers à modérés après un test de provocation.
Toxicité à court terme			
Voie cutanée, 21 jours	Rat, Sprague-Dawley 5 de chaque sexe par dose de 0, 100, 300 et 1 000 mg/kg p.c./j dans l'huile de maïs	Effet systémique DSENO : 300 mg/kg p.c./j DMENO : 1 000 mg/kg p.c./j Effets cutanés DSENO : 1 000 mg/kg p.c./j (mâles et femelles)	**Effet systémique :** baisse du gain en poids corporel à 1 000 mg/kg p.c./j. **Effets cutanés :** légères augmentations de l'incidence et de la gravité de l'acanthose et de l'hyperkératose à 1 000 mg/kg p.c. par jour chez les deux sexes, mais effets non considérés nocifs.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Études de toxicité aiguë : intermédiaire Multicide® 2734 (8 % de la m.a. considérée plus d'autres matières actives)			
Voie orale	Rat, CrL:CD (SD) BR 5 000 mg/kg	DL_{50} > 5 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, absence de signes cliniques et pas d'effet sur le poids corporel.
Voie cutanée	Lapin, Hra:(NZB) SPF 2 000 mg/kg	DL_{50} > 2 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité et pas d'effet sur le poids corporel; activité réduite des membres postérieurs jusqu'au jour 2; signes d'irritation cutanée jusqu'au jour 14, notamment érythèmes, œdèmes, atonie et desquamation.
Inhalation	Rat, Sprague-Dawley 2,69 mg/L	CL_{50} > 2,69 mg/L	Faible toxicité, aucune mortalité et pas d'effet sur le poids corporel; inactivité des animaux pendant toute la période d'exposition.
Irritation des yeux	Lapin, NZB 0,1 mL	CMM : 1,3 IMI : 8,3 (1 h)	Irritation minime, rougeur, chémosis et écoulement conjonctivaux une heure après l'exposition; absence de tout signe d'irritation 72 h après l'exposition.
Irritation de la peau	Lapin, NZB 0,5 mL	CMM : 0 IMI : 0	Non irritant, aucun signe d'irritation chez les animaux testés.
Sensibilisation cutanée (test de Buehler)	Cobaye, Crl:(HA) BR (mâles seulement)	Sensibilisateur cutané potentiel	Sensibilisateur, érythèmes légers à marqués après un test de provocation.
Études de toxicité aiguë : insecticide en aérosol Multicide® 27341 (0,4 % de m.a.)			
Voie orale	Rat, CrL:CD (SD) BR 5 000 mg/kg	DL_{50} > 5 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, absence de signes cliniques et pas d'effet sur le poids corporel.
Voie cutanée	Lapin, Hra:(NZB) SPF 2 000 mg/kg	DL_{50} > 2 000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité et pas d'effet sur le poids corporel; activité réduite des membres postérieurs jusqu'au jour 2; signes d'irritation cutanée jusqu'au jour 14, notamment érythèmes, œdèmes, atonie, desquamation, durcissement et fissuration.
Inhalation	Rat, Sprague-Dawley 3,82 mg/L	CL_{50} > 3,82 mg/L	Faible toxicité, aucune mortalité et pas d'effet sur le poids corporel; inactivité des animaux pendant toute la période d'exposition.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Irritation des yeux	Lapin, NZB Pulvérisation pendant une seconde	CMM : 1,8 IMI : 5,7 (1 h)	Irritation minime, rougeur, chémosis et écoulement conjonctivaux une heure après l'exposition; absence de tout signe d'irritation 72 h après l'exposition.
Irritation de la peau	Lapin, NZB 0,5 mL	CMM : 3,8 IMI : 4,5	Irritation modérée; blanchiment et fissuration observés chez tous les animaux; érythèmes et oedèmes observés du jour 1 au jour 7; absence de tout signe d'irritation le jour 14.
Sensibilisation cutanée (test de Buehler)	Cobaye, Crl:(HA) BR (mâles seulement)	Sensibilisateur cutané potentiel	Sensibilisateur, érythèmes très légers à modérés après un test de provocation.
Toxicité à court terme			
Voie cutanée, 21 jours	Rat, Sprague-Dawley 5 de chaque sexe par dose de 0, 100, 300 et 1 000 mg/kg p.c./j dans l'huile de maïs	Effet systémique DSENO : 300 mg/kg p.c./j DMENO : 1 000 mg/kg p.c./j Effets cutanés DSENO : 1 000 mg/kg p.c./j (mâles et femelles)	**Effet systémique :** baisse du gain en poids corporel à 1 000 mg/kg p.c./j. **Effets cutanés :** légères augmentations de l'incidence et de la gravité de l'acanthose et de l'hyperkératose à 1 000 mg/kg p.c. par jour chez les deux sexes, mais effets non considérés nocifs.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Inhalation, 28 jours	Rat, Sprague-Dawley 10 de chaque sexe par dose de 0, 0,0024, 0,022 et 0,186 mg/L dans l'huile de maïs, 4 h/j de façon continue pendant 28 (mâles) ou 29 (femelles) jours	DSENO : 0,022 mg/L pour les mâles et femelles (mâles - 5,0 mg/kg p.c./j; femelles - 6,0 mg/kg p.c./j) DMENO : 0,186 mg/L pour les mâles et les femelles (approximativement 50 mg/kg p.c.)	**0,186 mg/L :** augmentation de l'incidence de signes cliniques, notamment respiration irrégulière, réduction de l'activité spontanée, salivation, marche sur le bout des pieds, écoulement nasal et incontinence urinaire (chez les deux sexes), sauts, hyperactivité et tremblements (chez les femelles); observation de la plupart des signes cliniques dès le premier jour durant l'exposition (4 h); diminution du gain de poids corporel chez les mâles et les femelles, augmentation du nombre de réticulocytes et diminution de l'hémoglobine et de Hct (chez les deux sexes), diminution du volume globulaire moyen (VGM) et de la teneur globulaire moyenne en Hb (chez les mâles), diminution du nombre de globules rouges (chez les femelles), augmentation du poids relatif du foie, foie plus foncé, augmentation des poids absolu et relatif des glandes salivaires et hyperplasie des cellules acineuses des glandes salivaires (chez les deux sexes).
Alimentation, 90 jours	Rat, Crj:CD (SD) 12 de chaque sexe par dose de 0, 100, 3 000, 6 000 et 10 000 ppm (mâles - 0, 5,9, 179, 350 et 611 mg/kg p.c./j; femelles - 0, 6,7, 197, 399 et 657 mg/kg p.c./j)	DSENO : 100 ppm (mâles - 5,9 mg/kg p.c./j; femelles - 6,7 mg/kg p.c./j) DMENO : 3 000 ppm (mâles - 179 mg/kg p.c./j; femelles - 197 mg/kg p.c./j)	**3 000 ppm et plus :** réduction du gain de poids et de la consommation alimentaire, baisse de l'Hb et de l'Hct (deux sexes); augmentation de l'α-2-globuline, du cholestérol, des phospholipides et diminution des triglycérides (mâles); augmentation des réticulocytes (femelles). **6 000 ppm et plus :** augmentation de l'albumine, des protéines totales, des leucocytes, des lymphocytes, des basophiles et des temps de prothrombine et de thromboplastine activée (mâles). **10 000 ppm :** diminution de la γ-globuline et augmentation des réticulocytes et des neutrophiles (mâles); diminution des globules rouges, augmentation de l'hypertrophie hépatocellulaire et des hépatocytes éosinophiles (deux sexes).

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Alimentation, 90 jours	Souris, Crj:CD-1 12 de chaque sexe par dose de 0, 1 000, 3 000, 5 000 et 7 000 ppm (mâles - 0, 130, 371, 643 et 884 mg/kg p.c./j; femelles - 0, 150, 435, 803 et 1 239 mg/kg p.c./j)	DSENO non déterminée DMENO : 1 000 ppm (mâles - 130 mg/kg p.c./j; femelles - 150 mg/kg p.c./j)	**1 000 ppm et plus :** diminution du nombre d'érythrocytes (mâles), augmentation du nombre de réticulocytes (mâles), augmentation des poids absolu et relatif du foie (mâles et femelles). **3 000 ppm et plus :** diminution du nombre d'érythrocytes (femelles), baisse de la teneur en Hb et de l'Hct (mâles et femelles). **5 000 ppm et plus :** augmentation des poids absolu et relatif de la rate (mâles), diminution du poids absolu des ovaires. **7 000 ppm :** augmentation du nombre de réticulocytes (femelles), légère hausse des nombres de leucocytes et de lymphocytes (mâles), légère hypertrophie hépatocellulaire (mâles), augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire splénique (mâles et femelles).

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Toxicité chronique et oncogénicité			
Alimentation, 104 semaines	Rat, Crj:CD (SD) 50 de chaque sexe par dose de 0, 50, 250, 2 500 et 5 000 ppm (mâles - 0, 1,8, 8,7, 90 et 180 mg/kg p.c./j; femelles - 0, 2,2, 10,7, 109 et 219 mg/kg p.c./j) Groupe satellite (14 rats de chaque sexe par groupe) pour sacrifice à 52 semaines	Toxicité chronique DSENO : 250 ppm (mâles - 8,7 mg/kg p.c./j; femelles - 10,7 mg/kg p.c./j) DMENO : 2 500 ppm (mâles - 90 mg/kg p.c./j; femelles - 109 mg/kg p.c./j)	**Effets non néoplasiques** **2 500 ppm et plus :** modification de paramètres hématologiques (Hct, VGM, TCMH diminués), augmentation de paramètres enzymatiques hématiques (ALT, AST, GGT) chez les mâles à 5 000 ppm, augmentation du poids du foie et des glandes salivaires, hépatomégalie chez les mâles à 2 500 ppm et chez les deux sexes à 5 000 ppm, hypertrophie des glandes salivaires uniquement chez les mâles à 5 000 ppm, incidence accrue de l'hypertrophie des cellules acineuses des glandes salivaires submandibulaires chez les deux sexes, augmentation de l'incidence de l'hémosidérose de la rate chez les femelles à 2 500 et 5 000 ppm à la semaine 52 et, à un degré beaucoup moindre, à la semaine 104, incidence accrue des foyers d'altération cellulaire dans le foie et de l'hyperplasie du canal cholédoque chez les femelles à ≥ 2 500 ppm. **Oncogénicité** Dans cette étude, aucun pouvoir oncogène n'a été constaté chez le rat à la dose la plus élevée.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Toxicité chronique et oncogénicité			
Alimentation, 104 semaines	Rat, Crj:CD (SD) 50 de chaque sexe par dose de 0, 50, 250, 2 500 et 5 000 ppm (mâles - 0, 1,8, 8,7, 90 et 180 mg/kg p.c./j; femelles - 0, 2,2, 10,7, 109 et 219 mg/kg p.c./j) Groupe satellite (14 rats de chaque sexe par groupe) pour sacrifice à 52 semaines	Toxicité chronique DSENO : 250 ppm (mâles - 8,7 mg/kg p.c./j; femelles - 10,7 mg/kg p.c./j) DMENO : 2 500 ppm (mâles - 90 mg/kg p.c./j; femelles - 109 mg/kg p.c./j)	**Effets non néoplasiques** **2 500 ppm et plus :** modification de paramètres hématologiques (Hct, VGM, TCMH diminués), augmentation de paramètres enzymatiques hématiques (ALT, AST, GGT) chez les mâles à 5 000 ppm, augmentation du poids du foie et des glandes salivaires, hépatomégalie chez les mâles à 2 500 ppm et chez les deux sexes à 5 000 ppm, hypertrophie des glandes salivaires uniquement chez les mâles à 5 000 ppm, incidence accrue de l'hypertrophie des cellules acineuses des glandes salivaires submandibulaires chez les deux sexes, augmentation de l'incidence de l'hémosidérose de la rate chez les femelles à 2 500 et 5 000 ppm à la semaine 52 et, à un degré beaucoup moindre, à la semaine 104, incidence accrue des foyers d'altération cellulaire dans le foie et de l'hyperplasie du canal cholédoque chez les femelles à ≥ 2 500 ppm. **Oncogénicité** Dans cette étude, aucun pouvoir oncogène n'a été constaté chez le rat à la dose la plus élevée.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Alimentation, 78 semaines	Souris, Crj:CD-1 51 de chaque sexe par dose de 0, 100, 3 500 et 7 000 ppm (mâles - 0, 10, 354 et 702 mg/kg p.c./j; femelles - 0, 12, 409 et 814 mg/kg p.c./j) 15 individus supplémentaires de chaque sexe par groupe pour sacrifice à 52 semaines	**Toxicité chronique** DSENO : 100 ppm (mâles - 10,2 mg/kg p.c./j; femelles - 11,8 mg/kg p.c./j) DMENO : 3 500 ppm (mâles - 354 mg/kg p.c./j; femelles - 409 mg/kg p.c./j)	**Effets non néoplasiques** **3 500 ppm et plus :** mortalité plus élevée chez les femelles; diminution du poids corporel et de la prise de poids chez les deux sexes; augmentation du poids absolu et relatif du foie chez les deux sexes à 52 semaines et uniquement chez les femelles à 78 semaines; incidence accrue du noircissement du foie chez les animaux sacrifiés avant la fin et chez ceux du groupe principal pour les deux sexes. **Effets sur le foie :** incidence accrue de l'hypertrophie hépatocellulaire chez les deux sexes et des foyers d'altération cellulaire chez les mâles. **7 000 ppm :** mortalité plus élevée chez les femelles, augmentation de l'incidence de la perte de poils et des moustaches défectueuses chez les deux sexes; diminution du poids corporel et de la prise de poids chez les deux sexes, augmentation des poids absolu et relatif du foie chez les deux sexes au sacrifice avant la fin et à 78 semaines, avec augmentation de l'incidence du noircissement du foie, de l'hypertrophie hépatocellulaire et des foyers d'altération cellulaires dans le foie chez les deux sexes. À 52 semaines, modification de paramètres hématologiques chez les mâles : diminution des globules rouges, de l'Hb et de l'Hct et augmentation des réticulocytes; légère anémie régénérative. À 78 semaines, aucun effet apparent sur la moelle osseuse et pas de signes d'anémie. **Effets néoplasiques** **7 000 ppm :** augmentation de l'incidence des adénocarcinomes alvéolaires chez les mâles et à la fois des adénomes et des adénocarcinomes alvéolaires chez les deux sexes, mais ces augmentations ont été considérées fortuites et erronées.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
			Augmentation non statistiquement significative et non liée à la dose de l'incidence de tumeurs hépatocellulaires (adénomes et carcinomes) chez les mâles.
Effets sur la reproduction et le développement			
Effets sur la reproduction sur plusieurs générations	Rat, Crl:CD BR VAF/Plus (Sprague-Dawley) 30 de chaque sexe par dose de 0, 200, 2 000 et 6 000 ppm (mâles - 0, 12, 126 et 369 mg/kg p.c./j avant accouplement; femelles - 0, 15, 144 et 423 mg/kg p.c./j avant accouplement)	**Toxicité parentale** DSENO : 200 ppm (15 mg/kg p.c./j pour les femelles; 2 000 ppm (126 mg/kg p.c./j) pour les mâles. DMENO : 2 000 ppm (144 mg/kg p.c./j) pour les femelles; 6 000 ppm (369 mg/kg p.c./j) pour les mâles. **Toxicité pour la reproduction** DSENO : 6 000 ppm (mâles - 369 mg/kg p.c./j; femelles - 423 mg/kg p.c./j) **Toxicité pour la descendance** DSENO : 2 000 ppm (mâles - 126 mg/kg p.c./j; femelles - 144 mg/kg p.c./j) DMENO : 6 000 ppm (mâles - 369 mg/kg p.c./j; femelles - 423 mg/kg p.c./j)	**Toxicité parentale** **2 000 ppm et plus :** hémosidérose splénique plus grave chez les femelles parentales P_1. **6 000 ppm :** augmentation du poids du foie (chez les femelles des deux générations, mais chez les mâles P_1 seulement), diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire chez les deux sexes pour les deux générations, augmentation de l'incidence de l'hémosidérose splénique chez les deux sexes pour les deux générations. **Toxicité pour la reproduction** Aucun effet signalé attribuable au traitement. **Toxicité pour la descendance** **6 000 ppm :** diminution du poids corporel des petits pour les F_1 et F_2, incidence accrue d'un surnombre de paires de côtes, d'une 14e côte, augmentation de l'ossification des vertèbres thoraciques et diminution de l'ossification des vertèbres lombaires (variations).

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
			Augmentation non statistiquement significative et non liée à la dose de l'incidence de tumeurs hépatocellulaires (adénomes et carcinomes) chez les mâles.
Effets sur la reproduction et le développement			
Effets sur la reproduction sur plusieurs générations	Rat, Crl:CD BR VAF/Plus (Sprague-Dawley) 30 de chaque sexe par dose de 0, 200, 2 000 et 6 000 ppm (mâles - 0, 12, 126 et 369 mg/kg p.c./j avant accouplement; femelles - 0, 15, 144 et 423 mg/kg p.c./j avant accouplement)	**Toxicité parentale** DSENO : 200 ppm (15 mg/kg p.c./j pour les femelles; 2 000 ppm (126 mg/kg p.c./j) pour les mâles. DMENO : 2 000 ppm (144 mg/kg p.c./j) pour les femelles; 6 000 ppm (369 mg/kg p.c./j) pour les mâles. **Toxicité pour la reproduction** DSENO : 6 000 ppm (mâles - 369 mg/kg p.c./j; femelles - 423 mg/kg p.c./j) **Toxicité pour la descendance** DSENO : 2 000 ppm (mâles - 126 mg/kg p.c./j; femelles - 144 mg/kg p.c./j) DMENO : 6 000 ppm (mâles - 369 mg/kg p.c./j; femelles - 423 mg/kg p.c./j)	**Toxicité parentale** **2 000 ppm et plus :** hémosidérose splénique plus grave chez les femelles parentales P_1. **6 000 ppm :** augmentation du poids du foie (chez les femelles des deux générations, mais chez les mâles P_1 seulement), diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire chez les deux sexes pour les deux générations, augmentation de l'incidence de l'hémosidérose splénique chez les deux sexes pour les deux générations. **Toxicité pour la reproduction** Aucun effet signalé attribuable au traitement. **Toxicité pour la descendance** **6 000 ppm :** diminution du poids corporel des petits pour les F_1 et F_2, incidence accrue d'un surnombre de paires de côtes, d'une 14e côte, augmentation de l'ossification des vertèbres thoraciques et diminution de l'ossification des vertèbres lombaires (variations).

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Plage de toxicité pour le développement	Rat, Sprague-Dawley 10 femelles gravides par dose; 0, 400, 600, 800 et 1 000 mg/kg p.c./j; jours 6 à 17 de la gestation	**Toxicité maternelle** DSENO : 400 mg/kg p.c./j DMENO (maternelle) : 600 mg/kg p.c./j **Toxicité pour le développement** DSENO : 600 mg/kg p.c./j DMENO : 800 mg/kg p.c./j	**Toxicité maternelle** **600 mg/kg p.c./j et plus :** diminution de la consommation alimentaire moyenne peu de temps après le début de l'administration; signes cliniques de toxicité observés en 10 minutes (convulsions cloniques, exophtalmie, incontinence urinaire et position couchée sur le ventre). **800 mg/kg p.c./j et plus :** mortalités maternelles, diminution du gain de poids corporel. **Toxicité pour le développement** **800 mg/kg p.c./j et plus :** réduction du poids corporel des fœtus. **Aucun signe de tératogénicité**.
Toxicité pour le développement	Rat, Sprague-Dawley Crj:CD, 36 femelles/dose; 0, 50, 200 et 600 mg/kg p.c./j; jours 6 à 17 de la gestation (24 femelles désignées pour l'étude des effets toxiques sur le développement; 12 gardées pour la phase reproduction, sans autre administration de la matière testée)	**Toxicité maternelle** DSENO : 50 mg/kg p.c./j DMENO : 200 mg/kg p.c./j **Toxicité pour le développement** DSENO : 50 mg/kg p.c./j DMENO : 200 mg/kg p.c./j	**Toxicité maternelle** **200 mg/kg p.c./j et plus :** réduction du gain de poids et de la consommation alimentaire au cours de la période d'administration. **600 mg/kg p.c./j :** deux morts attribuées au traitement, signes cliniques, notamment tremblements, convulsions cloniques, exophtalmie, position couchée sur le ventre, marche titubante et incontinence urinaire. **Toxicité pour le développement** **200 mg/kg p.c./j et plus :** incidence accrue de variations squelettiques (au niveau des côtes lombaires). **600 mg/kg p.c./j :** incidence accrue d'anomalies viscérales (vestige thymique dans le cou) - les données de la phase reproduction ont confirmé l'observation concernant les côtes lombaires et indiqué l'absence d'effets sur la maturation, le comportement et les capacités d'apprentissage chez les F_1. **Aucun signe de tératogénicité**.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Toxicité pour le développement	Lapin, JW-NIBS Phase I : 15 à 17 femelles gravides par dose de 0, 30, 100 et 300 mg/kg p.c./j; jours 6 à 18 de la gestation Phase II : 20 femelles gravides par dose de 0, 3, 10 et 30 mg/kg p.c./j; jours 6 à 18 de la gestation	**Toxicité maternelle** DSENO : 30 mg/kg p.c./j DMENO : 100 mg/kg p.c./j **Toxicité pour le développement** DSENO : 100 mg/kg p.c./j DMENO : 300 mg/kg p.c./j	**Toxicité maternelle** **100 mg/kg p.c./j et plus :** réduction du gain de poids et de la consommation alimentaire. **300 mg/kg p.c./j :** mortalité, perte de poids, avortement, urine rouge clair. **Toxicité pour le développement** **300 mg/kg p.c./j :** réduction du poids corporel des fœtus, fusion d'os nasaux, hypoplasie de l'os frontal. **Aucun signe de tératogénicité.**

Étude	Espèces/souches/types de cellules et concentrations/doses	Résultats
Génotoxicité		
Mutations génétiques chez les bactéries	*Salmonella typhimurium*, souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538; *Escherichia coli* WP2uvrA 156 à 5 000 µg/plaque, avec et sans activation	Négatif.
Mutations génétiques dans des cellules de mammifères *in vitro*	Cellules de hamster chinois V79 44,4 à 150 µg/mL sans activation 50 à 200 µg/mL avec activation	Négatif.
Synthèse non programmée d'ADN	Hépatocytes primaires provenant de rats Sprague–Dawley 250, 500 et 1 000 mg/kg (par gavage)	Négatif. Étude considérée complémentaire à cause de l'absence de quantification des grains cytoplasmiques et des grains nucléaires; elle pourra être acceptée si l'information manquante est fournie.
Aberrations chromosomiques	Cellules pulmonaires de hamster chinois CHL/IU 50 à 200 et 75 à 300 µg/mL sans activation 25 à 100 µg/mL avec activation	Résultats positifs obtenus avec activation à 75 et 100 µg/mL; activité clastogène se manifestant par des cassures et échanges de chromatides.
Test des micronoyaux (*in vivo*)	Souris mâle et femelle CD-1 ICR 19, 38 et 75 mg/kg (voie intrapéritonéale)	Négatif; dans le groupe traité à 75 mg/kg, signes manifestes de toxicité : deux morts, tremblements, convulsions cloniques, position couchée sur le ventre, démarche ataxique et incontinence urinaire.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organes cibles, effets significatifs et commentaires
Neurotoxicité			
Effets maximaux sur le comportement (étude complémentaire seulement)	Rat Crl:CD (SD) BR 2 de chaque sexe par dose; administration d'une dose unique par voie orale (mâles - 0, 500, 1 000, 2 000 mg/kg p.c.; femelles - 0, 250, 500, 1 000 mg/kg p.c.)		**Effets maximaux sur le comportement pour la batterie d'observations fonctionnelles :** 1,25 à 1,5 h après l'administration pour les mâles; 0,5 à 0,75 h après l'administration pour les femelles. **Effets maximaux sur le comportement pour l'activité motrice :** 2 à 2,25 h après l'administration pour les mâles; 0,75 à 1 h après l'administration pour les femelles. Manifestations de neurotoxicité (coups saccadés des membres antérieurs, diminution de l'activité locomotrice moyenne, salivation, coloration de l'urine) aux doses les plus faibles de l'étude (250 mg/kg p.c. pour les femelles, 500 mg/kg p.c. pour les mâles).
Référence pour la toxicité aiguë par voie orale (étude complémentaire seulement)	Rat Crl:CD (SD) BR 2 de chaque sexe par dose de 0, 250, 500, 1 000 et 2 000 mg/kg p.c.	Dose non létale la plus élevée : femelles - 1 000 mg/kg p.c.; mâles - 2 000 mg/kg p.c.	**2 000 mg/kg p.c. :** tremblements, convulsions, diminution passagère du gain de poids corporel (mâles); un cas de mortalité (chez les femelles). **1 000 mg/kg p.c. :** convulsions (femelles). **500 mg/kg p.c. :** aucun signe clinique significatif observé chez les mâles ou les femelles.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organe cible, effets significatifs et commentaires
Toxicité pour le développement	Lapin, JW-NIBS Phase I : 15 à 17 femelles gravides par dose de 0, 30, 100 et 300 mg/kg p.c./j; jours 6 à 18 de la gestation Phase II : 20 femelles gravides par dose de 0, 3, 10 et 30 mg/kg p.c./j; jours 6 à 18 de la gestation	**Toxicité maternelle** DSENO : 30 mg/kg p.c./j DMENO : 100 mg/kg p.c./j **Toxicité pour le développement** DSENO : 100 mg/kg p.c./j DMENO : 300 mg/kg p.c./j	**Toxicité maternelle** **100 mg/kg p.c./j et plus :** réduction du gain de poids et de la consommation alimentaire. **300 mg/kg p.c./j :** mortalité, perte de poids, avortement, urine rouge clair. **Toxicité pour le développement** **300 mg/kg p.c./j :** réduction du poids corporel des fœtus, fusion d'os nasaux, hypoplasie de l'os frontal. **Aucun signe de tératogénicité.**

Étude	Espèces/souches/types de cellules et concentrations/doses	Résultats
Génotoxicité		
Mutations génétiques chez les bactéries	*Salmonella typhimurium*, souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538; *Escherichia coli* WP2uvrA 156 à 5 000 µg/plaque, avec et sans activation	Négatif.
Mutations génétiques dans des cellules de mammifères *in vitro*	Cellules de hamster chinois V79 44,4 à 150 µg/mL sans activation 50 à 200 µg/mL avec activation	Négatif.
Synthèse non programmée d'ADN	Hépatocytes primaires provenant de rats Sprague–Dawley 250, 500 et 1 000 mg/kg (par gavage)	Négatif. Étude considérée complémentaire à cause de l'absence de quantification des grains cytoplasmiques et des grains nucléaires; elle pourra être acceptée si l'information manquante est fournie.
Aberrations chromosomiques	Cellules pulmonaires de hamster chinois CHL/IU 50 à 200 et 75 à 300 µg/mL sans activation 25 à 100 µg/mL avec activation	Résultats positifs obtenus avec activation à 75 et 100 µg/mL; activité clastogène se manifestant par des cassures et échanges de chromatides.
Test des micronoyaux (*in vivo*)	Souris mâle et femelle CD-1 ICR 19, 38 et 75 mg/kg (voie intrapéritonéale)	Négatif; dans le groupe traité à 75 mg/kg, signes manifestes de toxicité : deux morts, tremblements, convulsions cloniques, position couchée sur le ventre, démarche ataxique et incontinence urinaire.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organes cibles, effets significatifs et commentaires
Neurotoxicité			
Effets maximaux sur le comportement (étude complémentaire seulement)	Rat Crl:CD (SD) BR 2 de chaque sexe par dose; administration d'une dose unique par voie orale (mâles - 0, 500, 1 000, 2 000 mg/kg p.c.; femelles - 0, 250, 500, 1 000 mg/kg p.c.)		**Effets maximaux sur le comportement pour la batterie d'observations fonctionnelles :** 1,25 à 1,5 h après l'administration pour les mâles; 0,5 à 0,75 h après l'administration pour les femelles. **Effets maximaux sur le comportement pour l'activité motrice :** 2 à 2,25 h après l'administration pour les mâles; 0,75 à 1 h après l'administration pour les femelles. Manifestations de neurotoxicité (coups saccadés des membres antérieurs, diminution de l'activité locomotrice moyenne, salivation, coloration de l'urine) aux doses les plus faibles de l'étude (250 mg/kg p.c. pour les femelles, 500 mg/kg p.c. pour les mâles).
Référence pour la toxicité aiguë par voie orale (étude complémentaire seulement)	Rat Crl:CD (SD) BR 2 de chaque sexe par dose de 0, 250, 500, 1 000 et 2 000 mg/kg p.c.	Dose non létale la plus élevée : femelles - 1 000 mg/kg p.c.; mâles - 2 000 mg/kg p.c.	**2 000 mg/kg p.c. :** tremblements, convulsions, diminution passagère du gain de poids corporel (mâles); un cas de mortalité (chez les femelles). **1 000 mg/kg p.c. :** convulsions (femelles). **500 mg/kg p.c. :** aucun signe clinique significatif observé chez les mâles ou les femelles.

Étude	Espèces/souches et doses	DSENO et DMENO	Organes cibles, effets significatifs et commentaires
Neurotoxicité			
Batterie d'essais pour la neurotoxicité (acceptée pour l'étude de la neurotoxicité aiguë, sauf qu'il n'y a pas d'analyse neurochimique)	Rat Crl:CD (SD) 12 pour chaque sexe par dose; administration d'une dose unique par voie orale 0, 200, 600 et 1 000 mg/kg p.c. pour les mâles; 0, 100, 300 et 1 000 mg/kg p.c. pour les femelles	DSENO non déterminée DMENO : 200 mg/kg p.c./j pour les mâles; 100 mg/kg p.c./j pour les femelles	**1 000 mg/kg p.c. :** tremblements violents, diminution significative de l'activité motrice totale moyenne, deux cas de mortalité, coloration de l'urine, coups saccadés des membres antérieurs (femelles); légers tremblements chez un individu, coups saccadés des membres antérieurs, coloration de l'urine, diarrhée (mâles). **600 mg/kg p.c.:** coups saccadés des membres antérieurs, coloration de l'urine, diarrhée (mâles). **300 mg/kg p.c.:** salivation accrue; coloration de l'urine et coups saccadés des membres antérieurs (femelles). **200 mg/kg p.c.:** coups saccadés des membres antérieurs coloration de l'urine, diarrhée (mâles). **100 mg/kg p.c.:** coloration de l'urine et coups saccadés des membres antérieurs (femelles). Aucun des signes susmentionnés n'a été observé chez les animaux témoins; pas d'effets liés au traitement sur le poids corporel, le poids absolu du cerveau ou des paramètres pathologiques cliniques. Aucun changement structurel des tissus du système nerveux n'a été observé lors de l'évaluation neuropathologique.
Étude de la neurotoxicité subchronique	Rat Sprague-Dawley 12 de chaque sexe par dose de 0, 1 000, 3 000, 10 000 ppm (mâles - 0, 62, 191, 648 mg/kg p.c./j; femelles - 0, 74, 219, 722 mg/kg p.c./j) dans l'alimentation	DSENO : 3 000 ppm (mâles - 191 mg/kg p.c./j; femelles - 219 mg/kg p.c./j) DMENO : 10 000 ppm (mâles - 648 mg/kg p.c./j; femelles - 719 mg/kg p.c./j)	**10 000 ppm :** baisse du poids corporel, de la prise de poids, de la consommation alimentaire (mâles et femelles); baisse de l'éveil, légère diminution de l'activité motrice et réduction de la force de préhension des membres postérieurs (mâles). Pas d'effets liés au traitement sur le poids du cerveau ou des paramètres neuropathologiques ou pathologiques, cliniques ou histologiques.